

Aus dem Programm Huber: Psychologie Lehrbuch

Wissenschaftlicher Beirat:

Prof. Dr. Dieter Frey, München

Prof. Dr. Kurt Pawlik, Hamburg

Prof. Dr. Meinrad Perrez, Freiburg (Schweiz)

Prof. Dr. Hans Spada, Freiburg i.Br.



Jörg-Peter Ewert

Neurobiologie des Verhaltens

Kurzgefaßtes Lehrbuch für Psychologen, Mediziner und Biologen

Mit 123 zum Teil zweifarbigem Abbildungen, 6 Farbtafeln und 12 Tabellen

Verlag Hans Huber
Bern · Göttingen · Toronto · Seattle

Für Sabine, Jörg und Inga

Umschlagbild: siehe Legende zu Farbtafel III.

Adresse des Autors:

Prof. Dr. rer. nat. Jörg-Peter Ewert
Abteilung Neurobiologie
Fachbereich 19 Biologie/Chemie
Universität Gesamthochschule Kassel
D- 34109 Kassel

Fax: 05 61 804 41 46

E-Mail: ewertjp@aol.com

Die Deutsche Bibliothek – CIP-Einheitsaufnahme

Ewert, Jörg-Peter:
Neurobiologie des Verhaltens: kurzgefaßtes Lehrbuch für Psychologen,
Mediziner und Biologen / Jörg-Peter Ewert. –
1. Aufl. – Bern ; Göttingen ; Toronto ; Seattle : Huber, 1998
(Aus dem Programm Huber: Psychologie-Lehrbuch)
ISBN 3-456-82994-9



Erste Auflage 1998

© Verlag Hans Huber, Bern 1998

Satz und Druck: Konkordia Druck GmbH, Bühl

Printed in Germany

Kapitel 6:

Bewegungskoordination

6.1 Starre Körperposen

Zuweilen begegnet man vor Kaufhäusern oder in Parkanlagen Bewegungskünstlern, deren Kunst darin besteht, sich nicht zu bewegen (Abb. 6.1). Ihr Körper verharrt in einer Stellung, als wäre er in Gips gegossen. Zweifellos erfordert solche Bewegungsstarre einen enormen Aufwand an regulatorischer Aktivität. An diesem Austarieren sind Gleichgewichtsorgane, Hirnstamm und Stellreflexe des Rückenmarks beteiligt. Das einwandfreie Funktionieren solcher Stützmotorik bildet die Voraussetzung für jede Handlung oder Reaktion.

Regelung der Muskellänge

Wenn man steht oder in gebückter Körperstellung verweilt, muß die Muskulatur entsprechend angespannt sein und darf ihre eingestellte Länge nicht verändern. Hierbei spielen Regelkreise eine Rolle, deren Aufgabe darin besteht, die Länge eines Muskels konstant zu halten (Abb. 6.2). Die Regelung der Muskellänge erfolgt durch Dehnungsreflexe, auch Stellreflexe oder Eigenreflexe genannt, die insgesamt festlegen, wie stark Knie, Hüfte und Ellenbogen gebeugt sind. Bei Dehnung (Verlängerung) des Muskels wird der in ihm befindliche Dehnungsrezeptor (Muskelspindel) gereizt und die hierdurch ausgelöste Erregung im Rückenmark auf ein motorisches alpha-Motoneuron übertragen, das über den motorischen Nerven Muskelkontraktion (Verkürzung des Muskels) bewirkt (Abb. 6.2A). Mit Hilfe dieses Reflexes wird der Muskel um denjenigen Betrag verkürzt, um den er gedehnt worden war. Die Regelstrecke (Muskellänge) wird konstant gehalten (Abb. 6.2B). Solche reflektorischen Regelungen sind für die Stell- und Stützmotorik wichtig. Sie sorgen da-



Abb. 6.1 Bewegungsstarre-Künstlerin

für, daß das Skelett nicht wie ein Kartenhaus zusammenfällt. Sie sichern den Spannungszustand (Tonus) im Skelett, ohne dabei neurophysiologisch zu ermüden (adaptieren).

Stellungsänderung durch Bereichsverstellung

Wie lassen sich die Regelstrecken der Muskulatur für eine andere Körperpose verändern? In

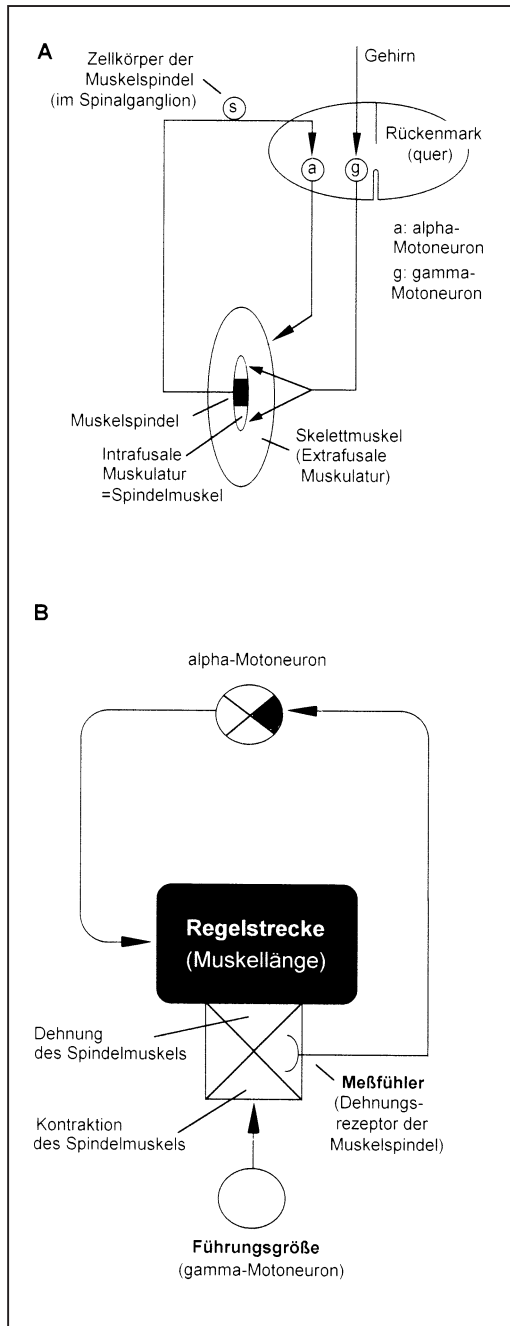


Abb. 6.2 A) Stellreflex: Verschaltung zwischen Muskelspindel, Motoneuron und Skelettmuskel. B) Regelkreis: Blockschalbild für die Regelung der Muskellänge. Obwohl der Regelkreis über das Rückenmark geschlossen ist, liegt der Regler im Muskelspindelsystem, denn jenes empfängt die Führungsgröße übersetzt in Form einer mechanischen Größe. (Nach Hassenstein 1966)

dem beschriebenen Regelkreis ist die Länge des Muskels abhängig von der Stärke der Erregung des sensorischen Muskelspindel-Fühlers: Je stärker die Erregung (Frequenz der geleiteten Aktionspotentiale), desto kürzer der Muskel. Wäre die Spindelerregung steuerbar, ließe sich auch die Muskellänge entsprechend regulatorisch verstellen. Dafür gibt es folgende Einrichtung (Abb. 6.2A). An den beiden Enden der Muskelspindel befinden sich sogenannte intrafusale Muskeln, die von einem besonderen Neuronentyp des Rückenmarks, den gamma-Motoneuronen, innerviert werden. Durch Kontraktion der intrafusalen Muskulatur wird die Muskelspindel erregt und damit der Bereich für die zu regelnde Länge der (extrafusalen) Skelettmuskulatur eingestellt. Dieser Längenbereich ist abhängig von der Erregung der gamma-Motoneurone. Sie kann als Führungsgröße vom Gehirn aus festgelegt werden. Mit Hilfe der gamma-Motoneurone vermag die Bewegungsstarre-Künstlerin (Abb. 6.1) die Regelstrecken ihrer Muskulatur für eine neue Körperpose einzustellen. Neben der Längenregelung gibt es auch eine Spannungsregelung, bei der die Sehnenorgane als sensorische Fühler dienen.

Katalepsie als Verhaltensweise

Unter den Wirbellosen gibt es Tiere, die Bewegungsstarre (Katalepsie) als Verhaltensweise zum Schutz vor Feinden einsetzen. Die in Bäumen und Büschen tropisch-subtropischer Regionen lebende Stabheuschrecke *Carausius morosus* ähnelt nicht nur einem Zweig, sie kann sich auch wie ein Zweig starr verhalten (Abb. 6.3). Man nennt das Zweigmimese. Wenn ein Feind sie streift und aus der Ruhelage bringt, dann behält sie diese aufgezwungene Stellung bei, oft länger als eine Viertelstunde. Wurde hierbei der Unterschenkel (Tibia) eines Beins gegenüber dem Oberschenkel (Femur) gestreckt, dann kehrt er nur ganz langsam wieder in seine Ausgangslage zurück. Zur Stabilisierung der Stellung der Extremitäten ist jeweils ein Regelkreis pro Gelenk verantwortlich. Für das Kniegelenk dient das sogenannte femurale Chordotonalorgan als Meßfühler. In diesem Sinnesorgan messen etwa 80 Sinneszellen die Stellung, die Bewegung und die Beschleunigung zwischen Femur und Tibia. Die senso-

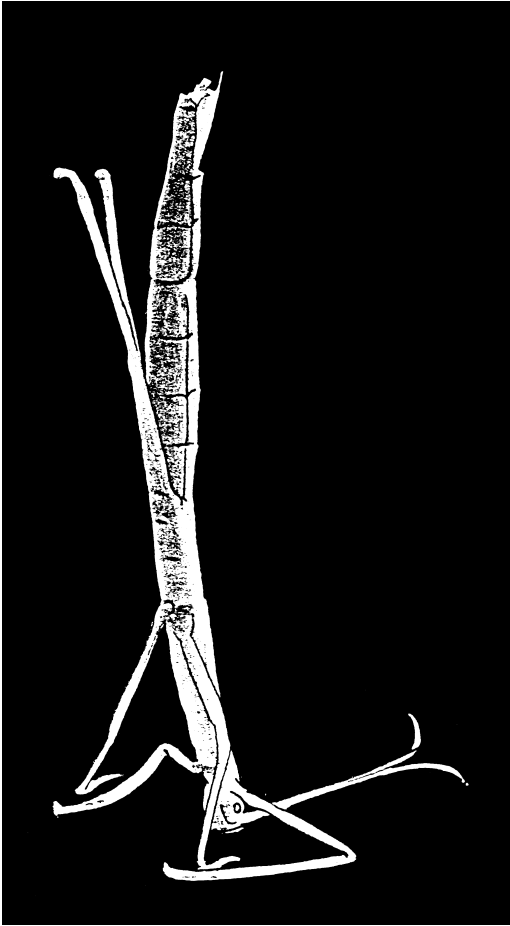


Abb. 6.3 Katalepsie einer Stabheuschrecke. Auf den Kopf gestellt, hielt sie diese Position länger als eine Viertelstunde bei. (Nach Bässler 1993)

rische Information wird auf zwischengeschaltete Interneurone übertragen, die ihrerseits die Motoneurone der Beuger- bzw. Streckermuskulatur innervieren. Einer aufgezwungenen Bewegung wirkt die Aktivierung der Strecker und die Hemmung der Beuger bremsend entgegen. Der Regelkreis dieses Widerstandsreflexes wirkt also wie eine Bremse. Dauerhaft kompensieren kann und soll er die aufgezwungene Stellungsänderung jedoch nicht.

Wanderheuschrecken *Locusta migratoria*, die mit Stabheuschrecken verwandt sind, besitzen übrigens die gleichen Neurone, die für diesen Widerstandsreflex verantwortlich sind. Sie kön-

nen ihn jedoch nicht durchführen, weil die entsprechende Verschaltung (Gewichtung einzelner Synapsen) im Netzwerk fehlt. Daraus folgt die wichtige Erkenntnis, daß Verhaltensweisen in der Evolution plötzlich (punktuell) auftreten können, ohne, daß dafür neue Neuronennetzwerke entstehen mußten. Die Hardware bleibt; lediglich eine neue Software wird durch entsprechende Synapsenwichtung installiert (vgl. auch Kap. 8.3).

6.2 Bewegungsrhythmen

Zum Thema Bewegungsrhythmus fällt einem zunächst das Tanzen ein. Dabei handelt es sich meist um komplexe rhythmisch wiederkehrende, auf den Schrittrhythmus des Partners abgestimmte Bewegungskoordinationen. Sie werden trainiert, gespeichert und bleiben trotzdem anpassungsfähig: Wir umrunden beim Wiener Walzer andere Paare, ohne dabei aus dem Takt zu geraten. Ein anderes Beispiel: Wir überlegen nicht, wie wir während des Laufens einen Handball fangen; wir haben die Technik gelernt und tun es einfach, selbst in schwierigen Situationen. Es gibt aber auch Bewegungsabläufe, die nicht gelernt zu werden brauchen, wie zum Beispiel einfache Reflexbewegungen.

Rhythmische Bewegungsformen treffen wir bereits beim Wimperntierchen *Paramecium* an. Dies ist ein Beweis dafür, daß eine einzige Zelle eine Vielzahl von Wimpern (Cilien) koordiniert bewegen kann, wobei sich während der Bewegungsphasen der Vergleich mit einem im Wind auf- und abwogenden Kornfeld anbietet (Abb. 6.4). Es gibt sogar einzellige Flagellaten und Ciliaten, die mit dieser Fähigkeit der Bewegungskoordination geradezu luxurieren, wie zum Beispiel *Trichonympha*, die einen mächtigen kompakten Geißelschopf wohlkoordiniert schlagen läßt. Angesichts solcher Leistungen auf zellulärer Ebene ist es nicht verwunderlich, daß ein Seeigel Ordnung in seine Stacheln bringt, um sich auf ihnen koordiniert in eine Richtung zu bewegen. Betrachten wir die Fortbewegung eines Tausendfüßers, so gewinnt man den Eindruck, daß ein rhythmischer Prozeß längs seines Bauchmarks die wellenartigen Beinbewegungen koordiniert. Dort, wo die Beinstellungen konvergieren, erscheinen Wellentäler und dort, wo sie divergieren, erschei-

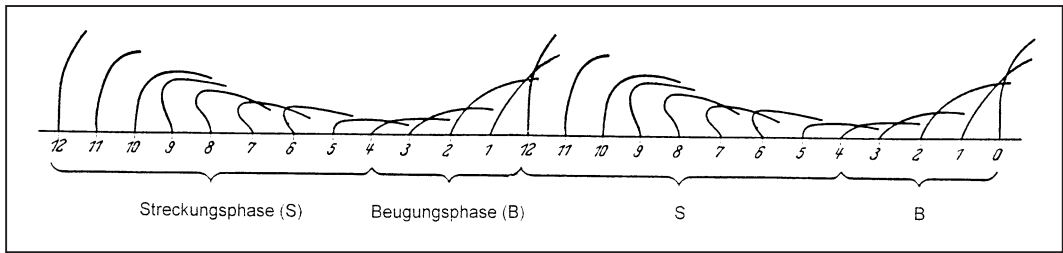


Abb. 6.4 Bewegungskoordination der Wimpern (Cilien) des Pantoffeltierchens *Paramecium caudatum*. Streckungs(S)- und Beugungs(B)-Phasen wechseln ab. Es entsteht der Eindruck eines wogenden Kornfelds. (Nach Kühn 1959)

nen Wellenberge. An einem Schritt (Welle) sind jeweils sieben Beine einer Körperseite beteiligt. Benachbarte Beine sind also in ihrer Bewegungsphase jeweils um $1/7$ Schritt gegeneinander verschoben. Unter Beibehaltung der $1/7$ -Beziehung pflanzt sich der Bewegungsrhythmus fort.

Werden solche Bewegungsmuster zentral gesteuert oder verabreden sich die einzelnen Wimper-, Stachel- bzw. Beinmotoren untereinander?

Zentraler Mustergenerator

Es gibt einen historischen Streit darüber, ob das Muster für rhythmische Bewegungen durch einen zentralen Mustergenerator (ZMG) «hierarchisch» gesteuert wird, der wie ein Automat an- und abgeschaltet werden kann. Es wäre ja auch möglich, daß das Bewegungsmuster durch Sinnesmeldungen der Beine beeinflusst wird. Denkbar wäre aber auch, daß jedes Bein – oder beim Tausendfüßer eine Gruppe benachbarter Beine – jeweils durch einen Mustergenerator angesteuert wird, wobei die verschiedenen Generatoren selbständig agieren, jedoch auf periphere Meldungen der Beine reagieren und miteinander «demokratisch» interagieren. Im letzten Falle beruht jede Bewegung auf einem feinorchestrierten Zusammenspiel von Neuronen, Muskeln und Sensoren, – ohne Dirigent.

Das Problem des Streits liegt – wie bei den meisten wissenschaftlichen Kontroversen – im Beharren auf der Ausschließlichkeit eines einzigen Prinzips. Tatsächlich gibt es bei Menschen und Tieren je nach Einsatzbereich hierarchische und demokratische Bewegungskoordinationen sowie alle möglichen Übergänge.

Hierarchische Koordination

Wir wollen zunächst das hierarchische Prinzip der Bewegungskoordination am Beispiel einer Nacktschnecke kennenlernen. Sie heißt *Tritonia*, lebt im Meer und ist etwa 30 cm lang. Zu ihren Feinden gehören bestimmte Seesternenarten. Bei Kontakt löst der vom Seestern ausgehende chemische Reiz bei der Schnecke Fluchtschwimmen aus. Hierbei lassen sich drei aufeinander folgende Hauptphasen unterscheiden:

- Einziehen aller Körperanhänge (Tentakel, Kiemenbüschel) sowie Abflachen und Strecken des Körpers – wie ein Paddel – zum Schwimmen
- paddelartige Schwimmbewegungen durch abwechselnde Kontraktionen der Muskulatur der dorsalen Körperoberseite und der Muskulatur der ventralen Körperunterseite, insgesamt 2 bis 20 Zyklen
- Beendigung der Schwimmpphase durch einmalige Kontraktion der dorsalen Muskulatur

Welche Neuronenschaltung liegt dem Fluchtschwimmen zugrunde? Chemorezeptoren übermitteln das Feindsignal an das Schneckenhirn. Die sensorische Feindinformation wird verstärkt in Neuronen, die miteinander erregend gekoppelt sind. Von diesem Erkennungssystem gehen zwei Kommandos aus (Abb. 6.5A)

- ziehe alle Körperanhänge ein und flache den Körper paddelartig ab
- starte den zentralen Mustergenerator (ZMG) für die rhythmischen Schwimmbewegungen

Ein kurzes 0,5 bis 2 sec dauerndes Startsignal genügt, um den ZMG für die Dauer von 2 bis 40 sec in Gang zu halten. Der ZMG besteht aus

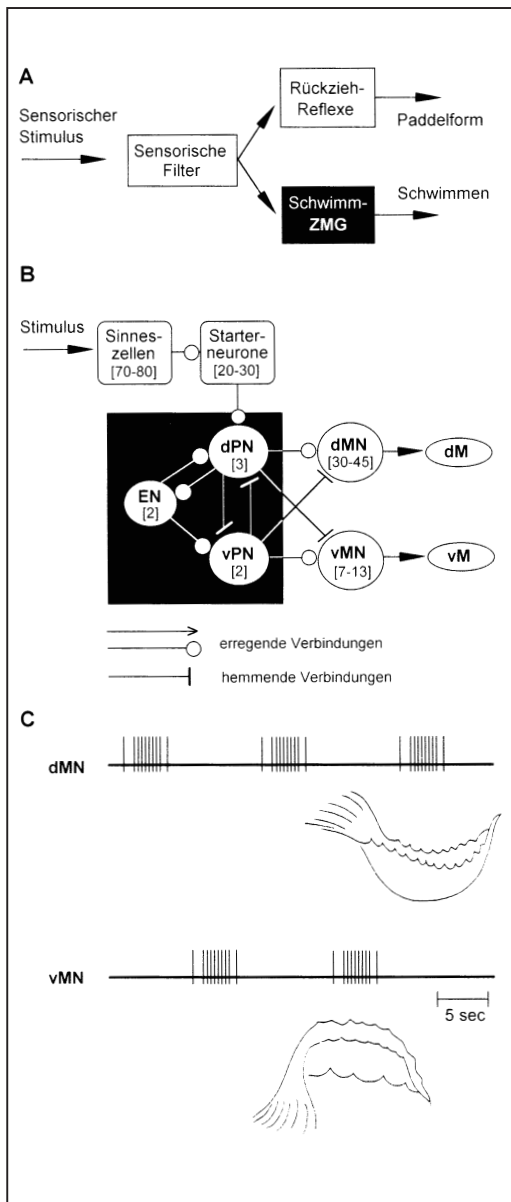


Abb. 6.5 Zentraler Mustergenerator (ZMG) für das Fluchtschwimmen der Nacktschnecke *Tritonia*. **A**) Zwei Kommandos: Raddelform und Schwimmen. **B**) Neuronschaltung des ZMG; die Motoneurone dMN und vMN gehören nicht zum Mustergenerator. Die Zahlen in Klammern geben jeweils die Anzahl der Neurone an. PN, Prämotorneuron; MN, Motoneuron; M, Muskulatur; d, dorsal; v, ventral; EN, erregendes Interneuron. **C**) Alternierende Entladungsmuster der dorsalen und ventralen Motoneurone und Kontraktionszyklen der schwimmenden Schnecke. (Schematisiert nach Getting 1983; Gillette 1987)

einer Neuronschaltung (Abb. 6.5B), die den Rhythmus für die Muskelkontraktionen erzeugt und diesen durch ein Zeitprogramm eine zeitlang aufrecht erhält; er wird in Gang gesetzt durch ein Startersystem.

Der Schwimmgenerator enthält verschiedene Funktionskomponenten (Abb. 6.5B): (a) Das *Prämotor/Motorsystem* ist für die rhythmischen Muskelkontraktionen zuständig: Prämotorische Neurone (dPN und vPN) aktivieren entsprechende Motoneurone (dMN und vMN), die ihrerseits die zugeordnete dorsale (dM) bzw. ventrale (vM) Muskulatur innervieren. (b) *Antagonistenhemmung* sichert koordinierte Muskelkontraktionen: Damit sich die ventrale und die dorsale Körpermuskulatur nicht gleichzeitig kontrahieren kann, hemmt das steuernde Prämotorneuron (zum Beispiel dPN) das antagonistische Motoneuron (vMN), und umgekehrt (vPN hemmt dMN). (c) Durch *wechselseitige Hemmung* zwischen dPN- und vPN-Neuronen entsteht das *zyklische Entladungsmuster*: Diese Schaltung stellt sicher, daß beide Neuronentypen abwechselnd aktiv sind. (d) Eine *Erregungsschaltung* aktiviert zeitversetzt dPN- und vPN-Neurone und hält die Kontraktionszyklen nach Ablauf des Startsignals eine Zeitlang aufrecht: An dieser Zeitschaltung sind Interneurone (EN) beteiligt, die sich mit dPN- und vPN-Neuronen gegenseitig erregen. (e) Ein *Startersystem* setzt den ZMG in Gang.

Der Kern des ZMG besteht aus (c) und (d). Das hier geschilderte Schema charakterisiert das Funktionsprinzip, es enthält jedoch nicht alle Details. So können zum Beispiel die dPN-Neurone durch Abgabe des Neuromodulators Serotonin die erregenden Verbindungen der EN-Neurone verstärken, was sich auf die Schwimmdauer auswirkt.

Experimentell läßt sich zeigen, daß der ZMG erhalten bleibt, wenn alle möglichen peripheren Zuflüsse – bis auf das kurze Startsignal – unterbrochen werden. Das Fluchtschwimmen von *Tritonia* ist also zentralnervös programmiert.

Sensorische Kontrolle der Koordination

Neunaugen sind phylogenetische Vorläufer der eigentlichen (Teleostier)-Fische und gehören damit zu den Prototypen der Wirbeltiere (vgl. Abb. 2.1). Sie bewegen sich durch schlängelnde Schwimmbewegungen des Körpers. Obwohl diese Lokomotion simpler erscheint, als die Schreitbewegungen der Landtiere, gibt es grundlegende Gemeinsamkeiten, bei denen – im Gegensatz zur Schnecke *Tritonia* – sensorische Einflüsse in die Motorkoordination integriert werden.

Die seitlichen Körperkrümmungen des Neunauges beruhen auf abwechselnder Aktivierung der Motoneurone in beiden Hälften jedes Rückenmarksegments, wobei etwa 100 Segmente nacheinander mit Phasenverzögerung aktiviert werden. Für jede Körperhälfte ist die gleichseitige Rückenmarkshälfte zuständig. Drei hintereinanderliegende Halb-Segmente bilden jeweils eine Funktionseinheit (Modul).

Wie wird das Impulsmuster der Motoneurone für das zugeordnete Kontraktionsmuster der Körpermuskulatur generiert? Interessanterweise begegnen wir hier Funktionskomponenten, die dem Schwimm-Generator der Schnecke *Tritonia* durchaus vergleichbar sind, allerdings in entsprechend differenzierter Verschaltung (Abb. 6.6)

- SN-Neurone starten den Vorgang
- hemmende IN-Neurone sind für die Impulsmuster-Zyklen (Rhythmus) verantwortlich
- erregende EN-Neurone halten den Vorgang aufrecht
- Antagonistenhemmung durch IN-Neurone stimmt die Aktivität jener Motoneurone aufeinander ab, die die Muskulatur beider Körperseiten innervieren

im Gegensatz zu *Tritonia* bestehen hier jedoch zusätzlich

- sensorische Kontrollen vermittelt durch Streckrezeptoren (ST), die jeweils auf Körperdehnung bei der Schlangelbewegung ansprechen

Diese Streckrezeptoren befinden sich bei Neunaugen überraschenderweise seitlich am Rückenmark. Sie haben auf den Schwimmbewegungsrhythmus entscheidenden Einfluß: Während die aktive Segmenthälfte des Schwimmgenerators die gleichseitige Körpermuskulatur kontrahiert, erfolgt dort Krümmung (Verkürzung) und auf der gegenüberliegenden Seite Dehnung (Streckung). In entsprechender Weise krümmt und dehnt sich das Rückenmark. Auf Aktivierung der Streckrezeptoren (ST) des Rückenmarks hin wird jeweils die gleichseitige Segmenthälfte erregt (durch ST_e -Fasern) und die gegenüberliegende gehemmt (durch ST_i -Fasern).

Der Schwimmgenerator des Neunauges wird durch retikulospinale SN-Neurone des Hirnstamms gestartet. SN-Neurone erhalten ihrerseits Signale von höheren Hirnstrukturen und verschiedenen Sinnesorganen. Die dauerakti-

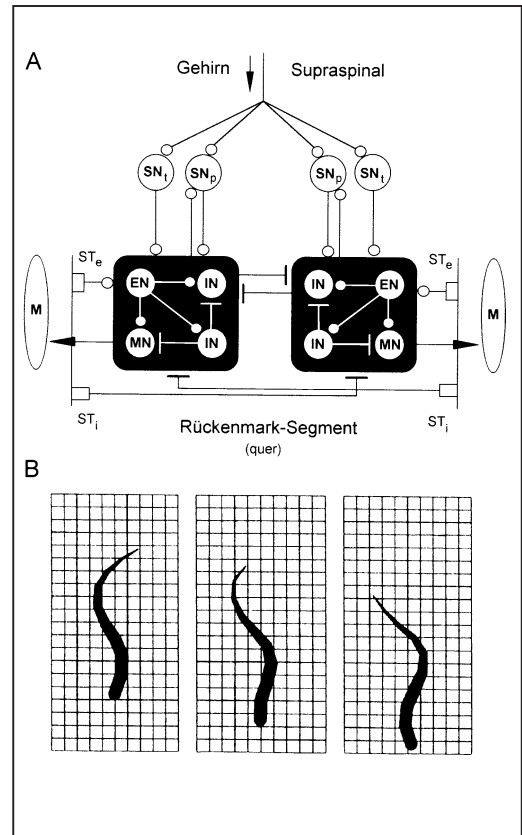


Abb. 6.6 A) Der segmentale Schwimmgenerator des Neunauges für koordinierte Kontraktionen der Muskulatur (M) der linken und rechten Körperseite. SN_{t,p}, tonische bzw. phasische retikulospinale Neurone; EN, IN erregende bzw. inhibitorische Interneurone; MN, Motoneurone; ST_{e,i}, erregende bzw. inhibitorische Streckrezeptoreingänge. Pfeile und Kreise symbolisieren erregende und Linien mit Querstrich hemmende Einflüsse. B) Schwimmbewegungen. (Modifiziert nach Grillner et al. 1995)

ven tonischen SN_t-Neurone steuern den Vorgang der Lokomotion, die phasischen SN_p-Neurone sind mit ihren rückläufigen Verbindungen in den Schwimmgenerator integriert.

Die Neurotransmitter dieses Schwimmgenerators sind bekannt: Glutamat überträgt die Informationen der erregenden SN-, EN- und ST_e-Neurone, während Glycin die Hemmungen der IN- und ST_i-Neurone vermittelt. Ähnlich wie bei *Tritonia* kann eine Feinabstimmung des Netzwerks durch Neuromodulatoren erfolgen. Serotonin führt hier zur Verlängerung der Entladungsserien, was sich auf die Phasenverzögerung zwischen den Segmenten und somit auf die Schwimmbewegungen auswirkt.

Relative und absolute Koordinationen

Manche Wirbeltiere können nach Bedarf verschiedene Gangarten wählen, wie Schritt, Trab, Galopp oder Paßgang. Bei jeder dieser Gangarten stehen die Bewegungen der Gliedmaßen in bestimmten Raum/Zeit-Beziehungen zueinander. Für die Auswahl sind zwei Möglichkeiten denkbar

- separate Programme laufen getrennt voneinander ab, vergleichbar der Spielwalze eines Leierkastens
- die Programme sind miteinander verknüpft und können sich gegenseitig koordinierend beeinflussen

Die Frage solcher Koordinationsprinzipien läßt sich gut an Flossenfischen studieren. Bei Lippfischen stehen die Bewegungen von Brust-, Rücken- und Schwanzflosse in bestimmten Raum/Zeit-Beziehungen. Experimentell zeigt sich, daß der Bewegungsrhythmus der Brustflosse den der Rückenflosse beeinflusst: Wenn die Brustflosse ihre Bewegung vorübergehend einstellt, schlägt die Rückenflosse doppelt so schnell (Abb. 6.7A und B); umgekehrt besteht kein Einfluß (Abb. 6.7C). Zwei Kopplungstypen können auftreten

- bei der *absoluten Koordination* überlagert der Bewegungsrhythmus der Brustflosse den der Rückenflosse durch Amplitudenkopplung (Abb. 6.7A)
- bei der *relativen Koordination* ist die Amplitudenkopplung entweder nicht vollständig (Abb. 6.7D), oder der Bewegungsrhythmus der Rückenflosse hinkt dem der Brustflosse etwas hinterher und gleicht ihn durch Phasenkopplung mit einem Zwischenschlag jeweils wieder an (Abb. 6.7E, «Magneteffekt»)

Worauf beruhen solche Koordinationsformen? Wie wir beim Fluchtschwimmen der Meeres- schnecke gesehen haben, gibt es rhythmisch entladende Neurone bzw. Neuronenschaltungen. Fische besitzen einen Bewegungsgenerator (Oszillator) pro Flosse. Bei der Amplitudenkopplung summieren sich die Einflüsse der Oszillatoren in den Motoneuronen (Abb. 6.8A), während bei der Phasenkopplung ein Oszillator den anderen verstellt (Abb. 6.8B).

Absolute und relative Koordinationen gibt es auch beim Menschen. Ein Beispiel ist die Schwierigkeit, beide Arme unabhängig vonein-

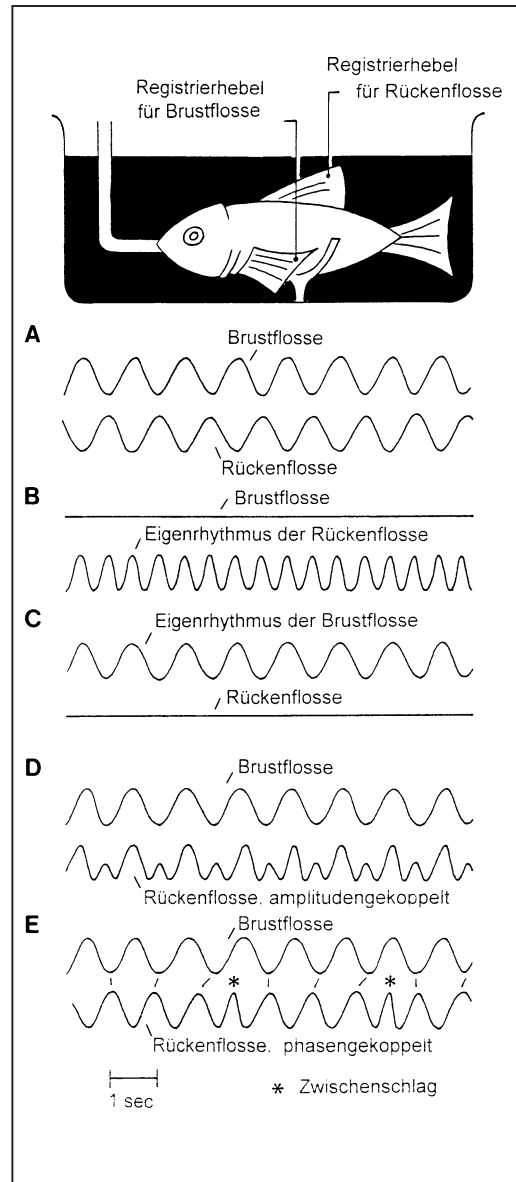


Abb. 6.7 Koordination der Flossenbewegungen eines Lippfisches. Zum Studium der motorischen Rückenmarksfunktionen wurde das Rückenmark vom Gehirn durch einen Schnitt getrennt. Die Kiemen wurden künstlich ventiliert. A) Absolute Koordination der Rückenflosse durch den Rhythmus der Brustflosse. B) Wird die Brustflosse angehalten, schlägt die Rückenflosse in ihrem schnellen Eigenrhythmus. C) Wird die Rückenflosse angehalten, bleibt der Rhythmus der Brustflosse unverändert. D) Relative Koordination der amplitudengekoppelten Rückenflosse. E) Relative Koordination der phasengekoppelten Rückenflosse. (Modifiziert nach E. von Holst 1969/70)

ander in beliebigem Takt zu bewegen, ohne daß der eine Rhythmus den anderen mitzieht. Am leichtesten ist es noch, mit einem Arm doppelt so schnell zu schlagen wie mit dem anderen. Versuchspersonen, deren Armbewegungen bei geschlossenen Augen aufgezeichnet wurden, zeigten Amplitudenkopplungen mit Übergängen zur Phasenkopplung (Abb. 6.9). Eine Entkopplung solcher Programme – die zum Beispiel beim Kraulschwimmen, Musizieren, Orchesterdirigieren notwendig ist – erfordert intensives Training.

Demokratische Koordination und periphere Kontrolle beim Schreiten

Bei der Lokomotion mit Extremitäten spielen die peripheren Sinnesmeldungen der Beine eine besonders wichtige Rolle. Auf diese Weise können die Schritte der Beschaffenheit der Lauffläche angepaßt werden.

Wir wollen diese Zusammenhänge beim Schreiten der Stabheuschrecke näher betrachten. Um es vorweg zu sagen, einen ZMG, der alle sechs Beine aufeinander abstimmt, besitzt sie nicht. Der Schritt des Insektenbeins besteht – wie beim Wirbeltier – zunächst aus einer Stemmphase, in der das Bein den Körper abstützt und durch eine nach hinten gerichtete Bewegung vorantreibt. In der anschließenden Schwungphase löst sich das Bein vom Boden

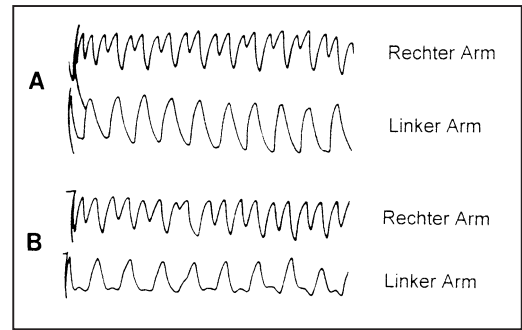


Abb. 6.9 Amplitudenkopplungen der Koordination bei der Auf- und Abwärtsbewegung beider Arme des Menschen. (Nach E. von Holst 1969/70)

und setzt wieder zur nächsten Stemmphase an. Neurobiologische Untersuchungen haben gezeigt, daß jedes der sechs Beine seinen eigenen Schreitgenerator besitzt, der separat geschaltet werden kann. Koordinierende Einflüsse zwischen den sechs Schreitgeneratoren bestimmen die Gangart. Das ist bei Insekten typischerweise der Sechsfüßergang: Das Körpergewicht ruht beim Gehen auf dem Vorder- und Hinterbein der einen und dem Mittelbein der anderen Seite, während die übrigen drei Beine nach vorn bewegt werden.

Wie unterschiedlich sich die sechs Beine in ihrer Schreiddynamik jedoch verhalten können, zeigen Laufbandversuche (Abb. 6.10A und B). Das Tier läuft zum Beispiel mit fünf Beinen auf einer Tretmühle, die es selbst antreibt. Mit dem sechsten Bein findet es seitlich Halt auf einem anderen Laufband, dessen Geschwindigkeit variabel ist. Es zeigt sich, daß die Schreitrhythmen der Beine unterschiedlich sein können. Dabei findet eine Koordination zwischen den sechs Schreitgeneratoren und den Sinnesmeldungen der Beine bzw. Beingelenke statt. Jeder Generator bildet eine Funktionseinheit, die das Gelände entsprechend der Beschaffenheit durch Ausweich-, Such- und Tastbewegungen der Beine sondiert. Um geeigneten Tritt zu fassen, kann das Einzelbein weitgehend selbständig agieren in Absprache natürlich mit den fünf übrigen Schreitgeneratoren, denn «Alleingang» wäre weder sinnvoll noch möglich.

Bei der Lokomotion der Landwirbeltiere sind die Beuger- und Strecker-Muskeln eines Beins abwechselnd aktiviert. Das Impulsmuster der zugeordneten alpha-Motoneurone wird im

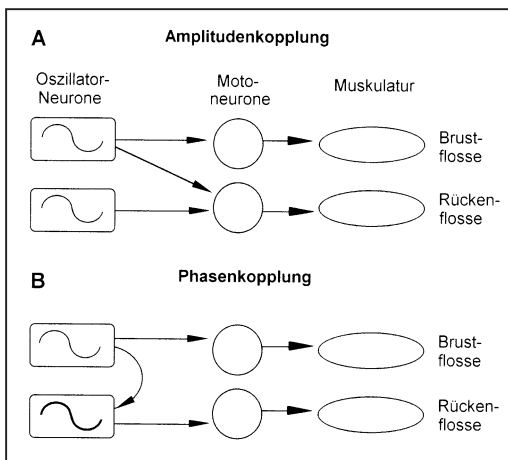


Abb. 6.8 Möglichkeiten der Amplitudenkopplung (A) und Phasenkopplung (B). (Modifiziert nach E. von Holst 1969/70)

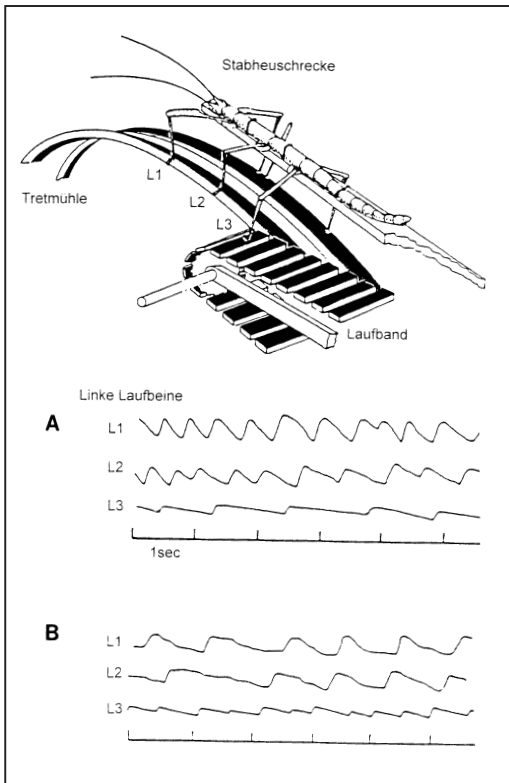


Abb. 6.10 Koordination der Beine einer Stabheuschrecke bei der Lokomotion. Das Tier treibt mit fünf Beinen eine Tretmühle an. Das sechste Bein (linkes Hinterbein L3) faßt seitlich Fuß auf einem Laufband, dessen Geschwindigkeit experimentell erhöht (A) oder verlangsamt (B) werden kann: L3 zeigt gegenüber L1 und L2 einen modifizierten Schreitrythmus. (Nach Bässler 1989)

Rückenmark durch Schreitgeneratoren erzeugt. Ähnlich wie beim Neunauge finden wir vergleichbare Funktionskomponenten in entsprechend differenzierter Verschaltung (Abb. 6.11): Retikulospinale SN-Neurone, IN-Neurone (zum Beispiel Renshaw-Zellen), EN-Neurone und S-Neurone (Dehnungsrezeptoren der Muskelspindel). Die Antagonisten-Hemmungen werden vermittelt durch IN-Neurone, die sensorische Eingänge von den Muskelspindeln und Sehnenorganen erhalten. Sensorische Meldungen der Extremitäten (zum Beispiel Fußsohlenkontakt) werden mitverrechnet. Der Anstoß der Schreitgeneratoren erfolgt durch retikulospinale SN-Neurone des Hirnstamms.

Neuromodulation beim Kauen

Ein neurobiologisch besonders gut untersuchtes Beispiel für die Modulation von Mustergeneratoren bieten die Kaumagenbewegungen der höheren Krebse. Die Nahrung wird zunächst grob zerkleinert mit Hilfe äußerer Mundwerkzeuge, den Scheren und Mandibeln. Für die Feinarbeit der weiteren Nahrungszerkleinerung sorgt im Vorderdarm ein «Kaumagen» bestehend aus einem pylorischen (Pfortner) Abschnitt und einem gastrischen (Magen) Abschnitt, der mit Chitinzähnen ausgestattet ist. Man kann sich diesen Kaumagen als ein Gebilde vorstellen, in dem die Kauwerkzeuge für die Feinarbeit nach innen verlagert sind. Für die rhythmischen pylorischen und gastrischen Bewegungen sind zentrale Mustergeneratoren (ZMG) des sogenannten stomatogastrischen Ganglions zuständig.

Der pylorische ZMG besteht aus mehreren vernetzten Neuronen, deren rhythmische Aktivität die Pfortnermuskulatur steuert (Abb. 6.12, oben). Er kann beeinflusst werden vom Cardia-ZMG, der den Herzrhythmus bestimmt. Mit Hilfe des pylorischen Generators werden Futterpartikel in die Speiseröhre gepumpt und gefiltert. Der gastrische ZMG besteht aus vernetzten Neuronen, die die Bewegung von drei Chitinzähnen koordinieren. Mit Hilfe dieser Zahn-

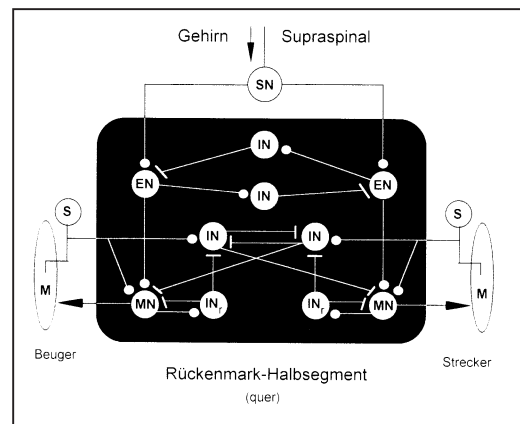


Abb. 6.11 Der Schreitgenerator der Katze für die Koordination von Beuger- und Streckermuskeln (M). SN, retikulospinale Neurone; EN, IN, erregende bzw. inhibitorische Interneurone; INr, Renshaw-Zellen; MN, Motoneurone; S, Muskelspindelrezeptoren. Pfeile und Kreise symbolisieren erregende und Linien mit Querstrich hemmende Einflüsse. (Modifiziert nach Jordan 1983)

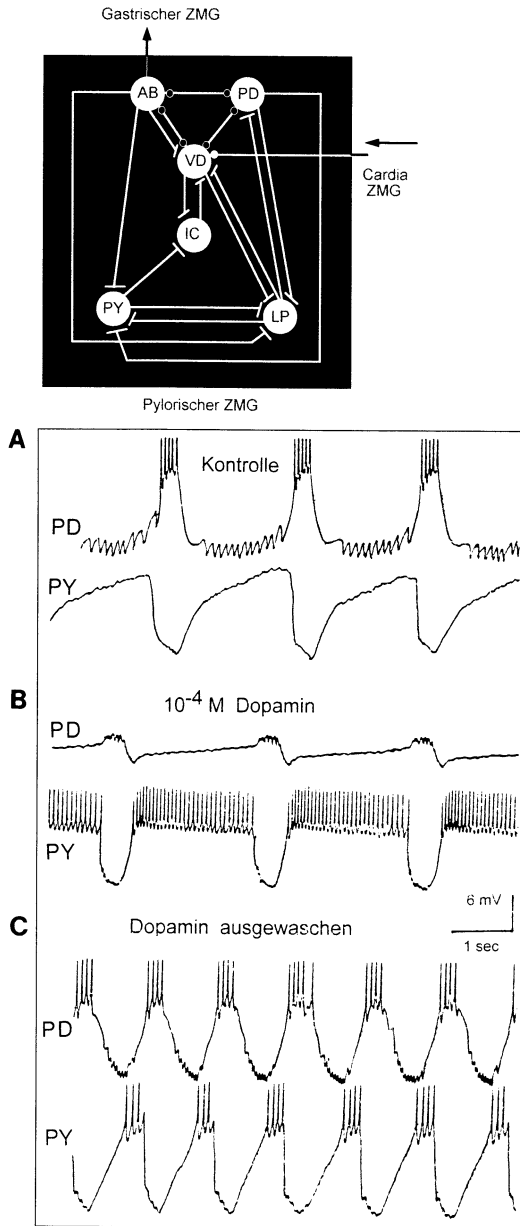


Abb. 6.12 Oben: Verschaltung von Neuronen im pylorischen zentralen Mustergenerator (ZMG) des stomatogastrischen Ganglions des Krebses *Panulirus interruptus*. Dieser ZMG kann Eingänge von dem Cardia ZMG erhalten. Der pylorische ZMG hat Ausgänge zum gastrischen ZMG. Unten: Entladungsmuster der PD- und PY-Neurone, normal zur Kontrolle (A), unter Dopamineinfluß (B) und nach Auswaschen des Dopamins (C). Linien mit Querstrich kennzeichnen hemmende Synapsen, Linien mit offenen kleinen Kreisen elektrische Synapsen und mit gefüllten kleinen Kreisen erregende Synapsen. (Modifiziert nach Marder and Hooper 1985)

mühle wird Futter zerquetscht, zerschnitten, zerrieben oder zermahlen. Eine Neuronengruppe der kommissuralen Ganglien kontrolliert und unterstützt beide ZMG. Die Netzeigenschaften der pylorischen und gastrischen ZMGs enthalten Funktionskomponenten, die wir bereits von den Schwimm- und Schreitgeneratoren her kennen; dazu gehören vor allem Impulsmuster-generierende und koordinierende Hemmungen.

Das eigentlich Interessante an diesem ZMG-System ist seine Modulationsfähigkeit. Das stomatogastrische Ganglion erhält Sinnesmeldungen aus dem Vorderdarm. Einige Neurone dieses Ganglions produzieren auf diese Meldungen hin verschiedene Neuromodulatoren, unter anderem Oktopamin, Proctolin, Histamin, Serotonin und Dopamin. Diese beeinflussen die Netzeigenschaften und verändern damit den Rhythmus des ZMG-Systems. So kann Dopamin sogar in Abhängigkeit von seiner Konzentration die Oszillation der pylorischen Zyklen senken (Abb. 6.12B) oder erhöhen (Abb. 6.12C). Dies beeinflusst das Kaumuster. Je nach Zerkleinerungsgrad der Nahrung in der gastrischen Mühle wird zum Beispiel das Programm »Zermahlen« anstelle von »Zerschneiden« angeschaltet. Unter dem Einfluß eines Neuromodulators können auch zwei ursprünglich getrennt arbeitende ZMG synaptisch gekoppelt werden und eine neue Funktionseinheit bilden.

Algorithmische und implementierende Funktionen

Was kann der Kaumagen einer Garnele zum Verständnis von Neuronennetzwerken beitragen? Das Beispiel zeigt, daß allein die Aufklärung von Verbindungen zwischen Neuronen über die Funktion eines Netzwerks relativ wenig aussagen würde. Die Schaltung selbst stellt lediglich die »Hardware« dar für die zu installierende »Software« in Form von Neurotransmittern und Neuromodulatoren, die Ionenkanäle und Synapsengewichte einstellen bzw. regulieren.

Bei der Katalepsie (Kap. 6.1) hatten wir bereits kennengelernt, daß gleiche Neuronennetze eine Verhaltensweise ermöglichen (bei der Stabheuschrecke) oder versagen (bei der Wanderheuschrecke). Die Untersuchungen an

Erdkröten zeigten, daß unter dopaminergem Einfluß dosisabhängig verschiedene Beutefangstrategien abgerufen werden können (Kap. 3.4). Überdies lehren die Phänomene der sensorischen Substitution (Kap. 3.6), daß der visuelle Cortex bei blinden Menschen Funktionen übernehmen kann (taktiles Fingerspitzengefühl), für die er nicht vorgesehen ist. Damit werden algorithmische (arbeitsanweisende) und implementierende (ausführende) Prinzipien im Zusammenhang mit der Austauschbarkeit von Algorithmen angesprochen, ein Thema, das im Zusammenhang mit Kognition und Bewußtsein (Kap. 7.9) und mit künstlichen neuronalen Netzen (Kap. 8.3) wieder aufgegriffen wird.

6.3 Das motorische System des Menschen

Motorikordinationen

Jeder Organismus verfügt über ein unterschiedlich großes Repertoire von Bewegungen und Bewegungskoordinationen, die sich in der

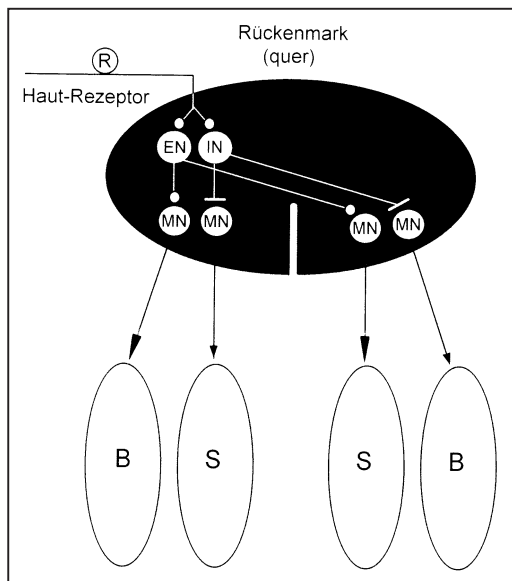


Abb. 6.13 Agonist/Antagonist-Koordination beim Wischreflex (Schutzreflex). R, Sinnesnervenfasern (Hautrezeptor). EN, IN; Populationen von erregenden bzw. inhibitorischen Interneuronen (rechts nicht eingezeichnet); MN, Motoneurone, die Beuger (B)- bzw. Strecker (S)-Muskeln innervieren

Stammesgeschichte herausgebildet haben. Sie tragen zur Fitness einer Spezies bei und werden auf die Nachkommen weiter vererbt. Hierzu zählen relativ einfache, schnell geschaltete Reiz-Reaktionssysteme, wie monosynaptische und bestimmte polysynaptische Reflexe. Erstere haben Stell- und Stützfunktion (Abb. 6.2). Letztere erfüllen Schutzfunktion (Schutzreflexe, Abb. 6.13). Anfassen einer heißen Herdplatte signalisiert Hände weg, Berührung des Gesichts löst Lidschlag aus, Reizung der Rachenwand bewirkt Schlucken, die stechende Mücke auf dem Rücken wird reflexartig mit der Hand entfernt. In jedem Falle löst Reizung von Berührungsbzw. Schmerzrezeptoren schnelle gerichtete Bewegungen aus, die durch Programmschaltungen im Rückenmark aktiviert werden.

Von besonderer Bedeutung ist das Erwerben neuer Bewegungskoordinationen, in die Stütz- und Schutzreflexe funktionell eingebunden sind. Dazu gehört die Möglichkeit, vorhandene Grundmuster nach Bedarf und Anforderung neu kombinieren oder modifizieren zu können. Diese Fähigkeiten sind an die Choreographie und das Zusammenwirken von motorischen Systemen gebunden (Abb. 6.14). Dazu gehören bei Säugern

- Cerebraler Cortex (assoziative, supplementäre, prämotorische, motorische Bereiche)
- Basalganglien (Striatum, Pallidum)
- Cerebellum (Kleinhirn)
- Thalamus (motorische Kerne)
- Hirnstamm (Mittelhirn, Pons, Medulla)
- Rückenmark (spinale Motorik)

Diese höheren supraspinalen Systeme planen den Bewegungsablauf, rufen gespeicherte Programme auf, koordinieren sie zeitlich und räumlich und geben entsprechende Meldungen an Hirnstamm und Rückenmark zur Ausführung. Ein solcher modularer sensomotorischer Funktionsaufbau erlaubt, daß gewohnte Bewegungen automatisch ablaufen und sich flexibel verschiedenen Bedingungen anpassen können. Neue Bewegungsvorgänge werden eingespeichert und automatisiert. Sobald sich Bewegungsroutinen herausgebildet haben, überwachen die höheren motorischen Zentren durch Rückmeldungen der Sensorik, der Muskulatur und des Rückenmarks hauptsächlich den Feinschliff der Ausführung und die situationsgerechte Anpassung.

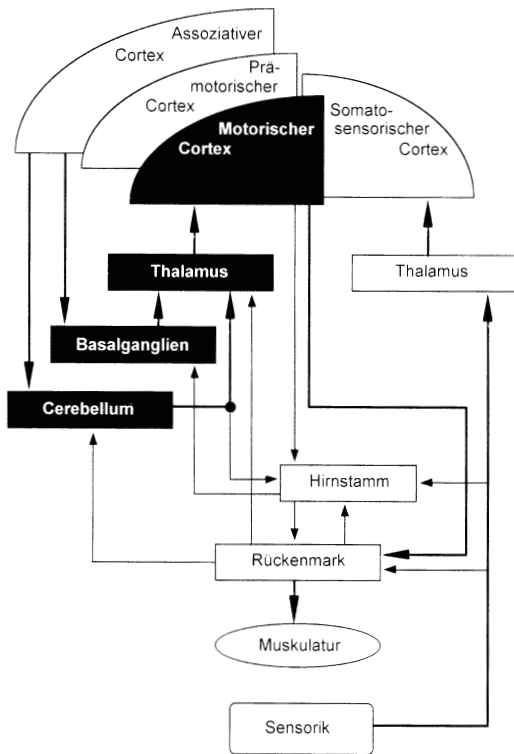


Abb. 6.14 Das motorische System des Menschen

Wenn wir Autofahren lernen, kommt es weniger darauf an, Finger-, Arm- und Beinbewegungen zu üben. Die wichtigsten Grundprogramme hierfür gibt es bereits. Was neu hinzukommt und eingeübt werden muß, ist die Koordination vorhandener Programme sowie die Dosierung und Abstimmung der Einzelbewegungen. Beim Autofahren ist es das Koordinieren der Hand- und Beinarbeit bei der Betätigung von Gangschaltung, Kupplung, Bremse und Gaspedal.

Das Starten von Bewegungen ist an verschiedene Funktionsstrukturen gebunden. Für das *Planen* und Starten ist der parietale Assoziations-Cortex zuständig, für den *Kontext* der präfrontale Cortex, für den *Bewegungsantrieb* der mediofrontale Cortex, für die *Motivation* der limbische Assoziations-Cortex, für die *Aufmerksamkeit* das retikuläre System. Aber auch die verschiedenen *Bereichseinstellungen* für die Kraftentfaltung und die Geschwindigkeit der Muskelkontraktion setzen Vorbereitungen voraus.

Im Anschluß an diese präparativen Prozesse, die überwiegend gleichzeitig (parallel) ablaufen, werden entsprechende Bereiche des Motorcortex aktiviert. Dort sind alle motorischen Einheiten des Körpers nach Art einer Körperkarte repräsentiert (vgl. Abb. 2.18). In dieser Karte ist der motorischen Bedeutung des Körperteils entsprechender Raum vorgesehen, zum Beispiel eine relativ große Handregion. Vom Motorcortex aus werden über absteigende Fasern der Pyramidenzellen (Pyramidenbahnen) die motorischen Einheiten des Rückenmarks direkt oder über Interneurone aktiviert. Die corticalen Neurone sind in Funktionseinheiten (Kolumnen) gruppiert. Nach dem Prinzip der mehrfachen Vertretung sind mehrere Kolumnen jeweils einem Ensemble von Motoneuronen im Rückenmark zugeordnet. Soll eine zielgerichtete (ballistische) Greifbewegung mit der Hand (ohne visuelle Kontrolle) beim Gangschalten während des Autofahrens durchgeführt werden, kann der Cortex hierfür eine interne Repräsentation des Raumes nutzen. Dazu wird die Richtung der Bewegung nicht durch die Antwort eines Neurons, sondern durch das Antwortmuster ganzer Neuronenpopulationen kodiert. Die Richtungsweisung des einzelnen Neurons wäre zu ungenau; der gemittelte Richtungsvektor der Population ist entscheidend für die Greifrichtung. Zur Sicherheit werden Neurone, die für andere Richtungen zuständig sind, während dieser Prozedur gehemmt.

Koordinationsprogramme

Während vom motorischen Cortex aus die Rückenmarksmotorik für die Bewegungsabläufe der Arm/Hand- und Bein/Fuß-Arbeit aktiviert wird, gelangen Informationen aus dem Cortex und den Thalamuskernen zu den Basalganglien. Diese vermitteln zwischen dem assoziativen und motorischen Cortex und erstellen Koordinationsprogramme, etwa durch sinnvolles Zusammenfügen von Teilprogrammen. In unserem Beispiel ist es die räumlich/zeitliche Koordination situationsangepaßter Arm/Hand- und Bein/Fuß-Steuerbewegungen. Dazu gehört die Abstimmung der Feinmotorik sowie die Justierung der Bewegungsparameter (Richtung, Amplitude, Geschwindigkeit, Kraft) unter der Kontrolle des aktuellen Bewegungsablaufs. Die

Basalganglien informieren den motorischen Cortex – via Thalamus – über das Ergebnis ihrer Arbeit und kommunizieren gleichzeitig über den Hirnstamm mit den motorischen Einheiten des Nachhirns und des Rückenmarks (Abb. 6.14).

Eine wichtige Verbindung besteht zwischen der Substantia nigra (Pars compacta) des Mittelhirns und dem Striatum der Basalganglien, deren hemmend modulierende Wirkung durch Dopamin vermittelt wird (Abb. 6.15). Das Krankheitsbild der Schüttellähmung (Morbus Parkinson), bei der die Körperbewegungen zum Teil außer Kontrolle geraten, weist auf die Bedeutung der Basalganglien für die Motorkoordination hin.

Zurück zum Autofahren. Während sich im Zusammenwirken zwischen Cortex und Basalganglien durch Rückkopplung und Abstimmung erfolgreiche Motorkoordinationen für das Fahren ausbilden, tritt das Cerebellum registrierend und korrigierend in Aktion. Dies betrifft vor allem den Erwerb von schnellen Motorkoordinationen, bei denen nicht ausreichend Zeit vorhanden ist, Rückmeldungen zu verrechnen. Solche Routinen müssen durch Übung eingeschliffen und reaktionsbereit – aber auch anpassungsfähig – parat gehalten werden. Dazu gehört zum Beispiel das unterschiedlich dosierte Betätigen von Kupplung, Gas und Bremse beim Anfahren, Ausweichen («Elchtest») oder Bremsen. Hier ist Sicherheitstraining geboten.

Erfolgreiche, eingeschliffene automatisierte Motorkoordinationen werden gespeichert. In einer akuten Situation kann das erforderliche Programm vom prämotorisch/motorischen Cortex abgerufen werden. Das Großhirn braucht sich mit der präzisen Durchführung dieser Routinen nicht mehr auseinander zu setzen. Müßten wir während des Autofahrens jede Bewegungsroutine neu überdenken, würde wertvolle Zeit für die Beurteilung der Verkehrssituation verlorengehen.

Unerwartete Funktionen des Kleinhirns: Kognition und Zeitsteuerung des Verhaltens

Das Cerebellum (Kleinhirn) ist nicht nur für die Körperhaltung und die Bewegungssteue-

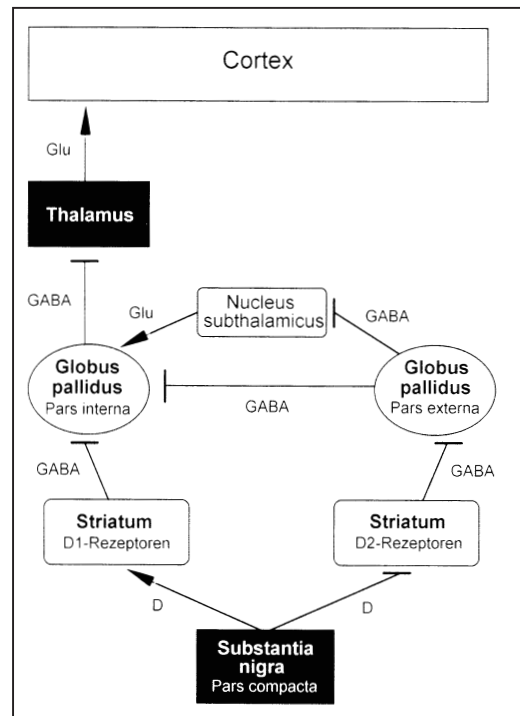


Abb. 6.15 Verschaltung der Basalganglien. Pfeile symbolisieren erregende und Linien mit Querstrich hemmende Einflüsse. Neurotransmitter: Dopamin (D), Gamma-Aminobuttersäure (GABA), Glutamat (Glu); Neurotransmitter für Verbindungen innerhalb des Striatum (Putamen, Caudatum) ist Acetylcholin. (Modifiziert nach Bergman et al. 1998)

rung mitverantwortlich (vgl. Tab. 6.1). Neuere Untersuchungen zeigen, daß es auch Funktionen einer Stoppuhr erfüllt. Hierzu gehört das Schätzen und Messen von Zeitintervallen beim Abstimmen von Bewegungsfolgen. Menschen mit Kleinhirnläsionen kommen beim Takt schlagen aus dem Takt und können vorgegebenen Rhythmen nicht folgen, was sich bei Dirigenten und Klavierspielern verheerend auswirkt. Die Betroffenen sind allerdings auch nicht fähig, Ereignisse zeitgerecht einzuschätzen, zum Beispiel zwei unterschiedlich anhaltende Töne zuzuordnen. Entsprechend ist es nicht ohne weiteres möglich, im Straßenverkehr zu bestimmen, welches Auto schneller fährt.

Das Kleinhirn ist auch in kognitive Prozesse eingebunden. Wenn es in einer Testaufgabe darum geht, für ein vorgegebenes Substantiv (Kar-

Tabelle 6.1: Funktionen des Cerebellum beim Menschen. (Nach Barinaga 1996)

Funktion des Cerebellum	Ausfallserscheinungen nach Läsionen im Cerebellum
Motorkoordination	Einschränkungen der Motorkoordination (z.B. Versuch, bei geschlossenen Augen die Nase mit dem Zeigefinger zu berühren)
Kognitive Funktion	Fehler bei bestimmten kognitiven Aufgaben (z.B. Probleme, Substantiven ein Verb zuzuordnen)
Zeitliches aufeinander Abstimmen	Probleme, Rhythmen zu schlagen und Tonfolgen zu erfassen
Sensorische Unterscheidungen	Einschränkungen bei sequentiellen taktilen Unterscheidungen
Allgemeine Aufmerksamkeit	Verlangsamte Aufmerksamkeitszuwendung

toffel) ein passendes Verb (schälen) zu finden, haben Patienten mit cerebellären Tumoren große Probleme. Bei Untersuchungen an gesunden Probanden wurden mit Hilfe von MRI-Messungen die Aktivitätsmuster des Kleinhirns aufgezeichnet, und zwar während Aufgabenstellungen, die nur sensorische bzw. motorische Aspekte oder aber zusätzliche Entscheidungsprozesse verlangten. Im ersten Experiment wurden die Fingerkuppen der Probanden der rechten und linken Hand mit Sandpapier unterschiedlicher Körnung berührt, im zweiten Experiment sollten sie mit verbundenen Augen Gegenstände berühren. In einem zweiten Versuchsdurchgang galt es, den Rauheitsgrad der Sandpapiere zu beurteilen bzw. die Form der Gegenstände zu beschreiben. Es zeigte sich, daß der Nucleus dendatus des Kleinhirns im zweiten Durchgang wesentlich aktiver war als im ersten.

Motorische Bewegungen sich vorstellen

Wenn man einen Bewegungsablauf gedanklich vollzieht, oder eine durchgeführte Bewegung in Gedanken wiederholt, werden dieselben corticalen Areale aktiviert wie während der tatsächlichen Bewegung. Beim motorischen Durchspielen werden sogar die zum Rückenmark absteigenden Wege gebahnt und die zum Cortex aufsteigenden Signalwege beeinflusst. Dies zeigen PET-Studien an Versuchspersonen in entsprechenden Situationen. Vom regionalen Aktivitätsmuster im Gehirn her gesehen, handelt es sich beim mentalen Vollzug motorischer Bewegungen und beim visuellen Sich-Vorstellen

von Bewegungen um verschiedene, räumlich getrennte Prozesse.

Beim Sich-Vorstellen von Bewegungen spielt der superiore und inferiore parietale Cortex eine wichtige Rolle, wenn auch nicht die ausschließliche (vgl. auch Farbtafel I, S. 33 Ac). PET-Studien an Versuchspersonen zeigen, daß die Hirnregionen, die während einer Greifbewegung aktiviert sind (parietale und prämotorisch/motorische corticale Areale, Basalganglien, Cerebellum) entsprechende Aktivität zeigen, wenn diese Bewegung mental vollzogen wird. Beide Fähigkeiten sind jedoch gestört bei Patienten mit Läsionen in beiden Parietallappen. Das bedeutet allerdings nicht, daß sich diese Patienten überhaupt keine Körperbewegungen vorstellen können. Jene Bewegungen entsprechen jedoch nicht den praktisch durchführbaren, sondern mehr dem Bild eines Traums.

Körperbewegungen mental durchspielen erhöht die Vollendung ihrer späteren Durchführung. Daß mentales Training im Sport körperliches Training unterstützt, wird seit langem vermutet. Heute kennen wir hierfür die neurobiologischen Grundlagen. Interessant ist die Tatsache, daß die Geschwindigkeit der mental vollziehbaren Bewegungen nicht schneller sein kann als unsere tatsächlich möglichen Bewegungen. Auch Parkinson-Patienten können sich ihre Körperbewegungen nur so vorstellen wie sie von ihnen praktiziert werden. Wodurch wird die Vorstellungskraft hier begrenzt? Sind es die motorischen Erfahrungen? Vielleicht werden beim mentalen Vollzug von Bewegungen gespeicherte Efferenzkopien (Protokolle) der durchgeführten Bewegungen gelesen. Hierzu wird das zugeordnete neuronale Aktivitätsmuster im Cortex reaktiviert. Partiiell gelähmte

Patienten mit Schädigungen im motorischen Cortex – zum Beispiel der Armregion – können sich weder Bewegung noch Lähmung des betroffenen Arms vorstellen. Das Phänomen heißt Anosognosie. Offenbar ist für die Vorstellung motorischer oder sensorischer Ereignisse die Herstellung eines entsprechenden motorischen bzw. sensorischen corticalen Erregungsmusters – als «neuronaes Suchbild» – erforderlich.

Krankheiten des motorischen Systems

Die *Parkinsonsche Krankheit* (Schüttellähmung) umfaßt hauptsächlich drei Symptome, die in unterschiedlich starker Ausprägung auftreten können. *Akinese* kennzeichnet die Schwierigkeit, Bewegungen zu starten und, nachdem dies gelungen ist, sie koordiniert zu beenden. Unter *Rigor* versteht man einen erhöhten Muskeltonus. Der *Ruhetremor* (4–7 Hz) betrifft vor allem die Hände im Ruhezustand, weniger dagegen bei der Durchführung von ballistischen Zielbewegungen. Die Krankheit wird ausgelöst durch Degeneration von Neuronen des Schwarzen Kerns (Nucleus niger, Abb. 5.1A), die normalerweise über Dopamin als Neurotransmitter das Corpus striatum (Putamen, Caudatum) innervieren. Die Fehlregulation in den Basalganglien mangels Dopamin wirkt sich auf nachgeschaltete Neurone des Thalamus und von dort auf den motorischen Cortex aus.

Die grundlegenden Mechanismen der Informationsverarbeitung in den Basalganglien von Gesunden und Parkinsonkranken sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Abbildung 6.15 zeigt einen Ausschnitt der Verschaltung. Auffällig sind die überwiegend inhibitorischen Verknüpfungen, die für motokoordinative Netzwerke typisch sind (vgl. auch Abb. 6.5B und 6.12 oben). Sequenziell hemmende, enthemmende Verbindungen sind dazu geeignet, Prozesse in Gang zu setzen (vgl. auch Abb. 3.8A): Beim Gesunden lassen sich die zum Cortex ziehenden erregenden Thalamuseinflüsse durch Hemmung der vom internen Pallidum ausgehenden Hemmung starten. Dies ist auf direktem Wege möglich (vgl. Abb. 6.15):

- Aktivierung der Substantia nigra (Pars compacta)
- Erregung des Striatum (durch Bindung von Dopamin an D₁ Rezeptoren)
- Hemmung des internen Pallidum
- Erregung von Thalamusneuronen

Entsprechendes wird auf indirektem Wege erreicht:

- Aktivierung der Substantia nigra (Pars compacta)
- Hemmung des Striatum (durch Bindung von Dopamin an D₂ Rezeptoren)
- Enthemmung des externen Pallidum
- Hemmung des internen Pallidum
- Erregung von Thalamusneuronen

Folglich führt Dopaminmangel beim Parkinsonkranken auf beiden Wegen zur *Hypererregung* des internen Pallidum, wodurch die zum Cortex ziehenden Thalamuseinflüsse gedrosselt werden. Dies erklärt die Akinese und den Rigor der Parkinsonschen Krankheit, nicht jedoch den Tremor. Für ihn sind infolge Fehlregulation mangels Dopamin synchronisierte oszillatorische Entladungen (von 4–7 Hz) verantwortlich. Sie wurden im Pallidum und im Nucleus subthalamicus in Parkinson-Tiermodellen nachgewiesen. Daß sich die oszillatorischen Eigenschaften von überwiegend inhibitorisch gekoppelten Netzwerken durch An- oder Abwesenheit eines Neuromodulators (zum Beispiel Dopamin) prinzipiell verändern lassen, zeigen übrigens sehr eindrucksvoll die Untersuchungen am stomatogastrischen Ganglion (Abb. 6.12B und C).

Das Krankheitsbild des Parkinsonismus macht sich bei den Betroffenen meist nach dem 50. Lebensjahr bemerkbar, in Deutschland jedes Jahr etwa bei 15 000 Menschen. Die Krankheit wird medikamentös mit L-Dopa (einer Vorstufe des Dopamin) behandelt, da Dopamin selbst die Blut/Hirn-Schranke nicht durchquert. Substanzen, die MAO-A oder MAO-B hemmen und damit den Dopaminabbau reduzieren, verlängern auch die Wirkung von L-DOPA. Überdies wirkt MAO-B neuroprotektiv, indem es Neuronendegenerationen entgegen wirkt. Die pharmakologischen Nebenwirkungen von MAO-A-Hemmern und L-DOPA können allerdings je nach erforderlicher Dosis beträchtlich sein (vgl. hierzu Kap. 5.1, 5.2 und 5.5).

Wenn Medikamente nicht helfen, bieten sich neurochirurgische Eingriffe an, die jedoch nicht frei von ethischen Konflikten sind. Moderne stereotaktische Methoden erlauben, die Herde enthemmter neuronaler Aktivität durch Mikroläsionen im internen Pallidum oder im Nucleus thalamicus zu dämpfen, allerdings mit dem Risiko anderer Funktionsverluste (zum Beispiel in Mimik und Sprache). Erfolgreich, jedoch wissenschaftlich bislang schwer zu interpretieren, sind Elektrostimulationen der am Tremor beteiligten Hirnstrukturen mittels feiner dauerimplantierter Mikroelektroden, wodurch der Patient selbst nach Bedarf durch Knopfdruck den auftretenden Tremor unterbinden kann.

Ratten, an denen durch Läsion des Nucleus niger das Parkinson-Syndrom auslösbar ist, eignen sich für therapeutische Grundlagenforschungen. Hierbei werden verschiedene Möglichkeiten erwogen. Zum Studium der Gentherapie wird das Gen, das für das Enzym Tyrosin-Hydroxylase zuständig und für die Dopaminsynthese verantwortlich ist, in das Gehirn stereotaktisch eingeschleust. Der Gen-Transfer erfolgt mit Hilfe von unschädlich gemachtem Adeno-Virus. Eines der Probleme besteht darin, daß die Dopaminsynthese nur einige Monate anhält.

Eine andere Therapiemöglichkeit besteht darin, embryonale dopaminerge Zellen aus dem Nebennierenmark oder in Kultur gezüchtete dopaminerge Zellen in das Striatum zu implantieren (Neurotransplantation). Im Rattenexperiment bleiben solche Implantate zehnfach länger aktiv, wenn Bindegewebszellen hinzugeführt werden, die den basischen Fibroblasten-Wachstumsfaktor bFGF produzieren. Dopaminerge Neurone der Ratte überleben auch in Anwesenheit des GDNF-Faktors (glial cell-derived nerve factor) länger. Bessere Überlebenschancen erwartet man von transplantierten Glomuszellen des Carotiden-Organ der Arteria carotis. Sie können das 45fache an Dopamin produzieren und sind naturgemäß Sauerstoffschwankungen ausgesetzt, worunter andere implantierte dopaminerge Neurone häufig leiden. Glomuszellen scheinen auch Wachstumsfaktoren zu produzieren, die die Nigrazellen zur Regeneration veranlassen könnten.

Erfolgversprechender sind Implantationen embryonaler Nigrazellen direkt in die Substantia nigra des Empfängers. Ihre Axone wachsen in Richtung Striatum trotz der regenerationshemmenden Oligodendroglia (vgl. Kap. 2.2). Die Zellen lassen sich aus dem Gehirn abgetriebener Feten gewinnen. Für eine Transplantation beim Menschen werden Nigrazellen von etwa 5 Feten im Alter von 6 bis 9 Wochen benötigt. Hier stellen sich ethische Fragen.

Vom parkinsonschen Ruhetremor unterscheidet sich der sogenannte *Essentielle Tremor*. Das Zittern, vor allem der Finger, tritt hier hauptsächlich auf, wenn eine Greifbewegung durchgeführt werden soll. Betroffen von dieser Störung sind ca. 3 Prozent der Menschen ab 30 Jahre. Als Ursache werden unkontrollierte autonome neuronale Oszillatoren im Thalamus, Kleinhirn und Olivenkern vermutet.

Bei der *Chorea Huntington* handelt es sich um eine genetisch bedingte Gedächtnis- und Bewegungsstörung (Veitstanz). Ursache sind Degenerationen von Neuronen im Striatum, die als Neurotransmitter Acetylcholin bzw. GABA verwenden. Die Krankheit bricht zwischen dem 30. und 40. Lebensjahr aus. Betroffen ist Chromosom 4. Das für die Krankheit verantwortliche Genprodukt ist das Huntingtin-Protein. Es besitzt überlange kettenartige Glutaminreste, die durch mehrfache Cytosin-Adenin-Guanin-

(CAG)-Triplets des zugeordneten Gens codiert werden. Ein CAG-Triplett kodiert eine Aminosäure Glutamin. Ab etwa vierzig CAG-Triplets bricht die Krankheit aus.

Schreitprogramme für Querschnittsgelähmte

Bei Querschnittsgelähmten mit teilweiser Rückenmarksdurchtrennung läßt sich die Rückenmarksfunktion durch bestimmte Schreitprogramme nach Laufbandtraining stärken. Diese Therapie basiert auf Befunden an Katzen mit vollständiger Rückenmarksfraktur. Bei Primaten – im Gegensatz zu Katzen – ist das Rückenmark auf (ein Minimum von) Erregungen höherer, supraspinaler Zentren angewiesen. Bei Menschen mit vollständiger Rückenmarksfraktur könnten die erforderlichen Verbindungen vielleicht einmal wieder hergestellt werden (vgl. Kap. 2.2).

Das Schreittraining profitiert von der Fähigkeit des Rückenmarks zur Neuorganisation. Die bisherige Sicht, daß die Neuronenschaltungen des Rückenmarks starr und unbeeinflussbar sind, mußte inzwischen korrigiert werden. Es gibt im Rückenmark Formen des Lernens, wie Habituation, Sensitivierung und Langzeitpotenzierung (vgl. Kap. 7.2 und 7.3). Sogar der Eigenreflex (Stütz-, Stellreflex) kann bei intaktem Rückenmark durch willentliches Training beeinflusst werden. Aber auch die Rückenmarksverletzungen selbst lösen verschiedene Veränderungen im Rückenmark aus. Zwar ist die Regenerationsfähigkeit durchtrennter Axone erheblich eingeschränkt, doch findet an den intakten Axonendigungen eine starke kompensatorische Verzweigung statt. Die Rückenmarksreflexe sind daher leichter auslösbar und in ihrer Amplitude verstärkt. Solche hyperreflexogenen Veränderungen (Spastik) – verbunden mit einer Erhöhung des Muskeltonus – wirken zwar der lokomotorischen Erholung entgegen. Sie beweisen jedoch, daß das Rückenmark prinzipiell fähig ist, sich umzuorganisieren. Es kommt also darauf an, nach Rückenmarksverletzungen die Richtung der Umorganisation festzulegen und die vorhandenen Prinzipien der Plastizität für die Wiederherstellung normaler motorischer Funktionen therapeutisch zu nutzen.

Das ist durch Training möglich. Katzen mit vollständiger thorakaler Rückenmarksdurchtrennung können nach etwa 4wöchigem Üben und Trainieren auf einem Laufband – ihr Gewicht tragend – koordiniert schreiten. Zunächst werden sie in einer pferdegesschirrartigen Haltung getragen, so daß die Beine gerade Kontakt zum Laufband haben. Danach wird von Tag zu Tag das Körpergewicht zunehmend auf die Beine verlagert. Die Beine werden dabei zum Laufen angeregt. Die Fähigkeit stabilisiert sich. Die Katzen können sogar lernen, in der Bein-schwingphase einem Hindernis auszuweichen. Was das Rückenmark lernt, hängt von den sensorischen Trainingseingängen ab. Eine Katze, die durch das Training nur gelernt hat zu stehen, kann später nicht gehen und umgekehrt.

Beim Training beschleunigt die Substanz Clonidin (3 min nach Injektion in das Rückenmark) die lokomotorische Erholung. Eine einmalige Gabe genügt. Ohne Clonidin dauert das Training 3 bis 4 Wochen. Frühere Studien zeigten ähnliche, jedoch schwächere Erfolge nach Injektion von L-Dopa, das ebenfalls die Schreitmuster-Generatoren des Rückenmarks anregt.

Menschen mit teilweiser Rückenmarksdurchtrennung können durch Laufbandtraining ähnliche Erfolge erzielen, sogar in Fällen, in denen die Willkürsteuerung durch Beeinträchtigung der Pyramidenbahnen eingeschränkt ist. Wichtig ist die Erhaltung der noch verbliebenen Bahnen zwischen Rückenmark und Gehirn durch die Behandlung mit neuroprotektiven Substan-

zen. Das *Rückenmarksschreiten* beruht auch hier auf der Plastizität, der Neuorganisation und der Lernfähigkeit des Rückenmarks. Die Erfolgsrate des Laufbandtrainings beträgt 90 Prozent, verglichen mit konventioneller Therapie, die bei 50 Prozent liegt. Während des «reflexartigen Schreitens» sind die Patienten in eine Art Fallschirmgurt gehängt, so daß ihre Fußsohlen gerade das Laufband berühren. Die Beinbewegungen werden durch das Laufband angeregt. Anfangs müssen die Beine der Patienten von den Krankenpflegern stets wieder nach vorn gehoben werden, bis schließlich das Rückenmark hierzu die Befehle gibt. Rückenmarksschreiten verlangt daher, daß die Beine nach und nach mit dem ganzen Körpergewicht belastet werden und, daß sich Oberkörper und Beine rhythmisch koordiniert bewegen.

Zur Korrektur der spastischen Effekte sind während des Trainings bestimmte sensomotorische Stimuli erforderlich. Erfolgreich sind zum Beispiel funktionelle elektrische Stimulationen (FES) peripherer Nerven, Hautbereiche und Beinmuskeln während der Schwing- und Standphase der Beine. Nach monatelangem Lauftraining gelingt es, daß vorher an den Rollstuhl gefesselte Patienten bei selbständigen Gehversuchen das Gewicht der Stöcke mehr und mehr auf die Beine verlagern und schließlich ohne Hilfe eines Pflegers gehen können. Diese Fähigkeit bleibt nach Abschluß des Trainings erhalten.

6.4 Zu Motorkoordinationen halten wir verschiedene Punkte fest:

1. Rückenmarksreflexe beruhen auf Schaltungen zwischen Sinneszellen, Neuronen und Muskelfasern. Monosynaptische **Stellreflexe** (Stützmotorik) regeln Sollwerte der Muskellänge. Es gibt Tiere, bei denen Bewegungsstarre (Katalepsie) als Schutzreaktion vor Feinden zum Verhaltensinventar gehört. Polysynaptische **Schutzreflexe** steuern rasche unbewußt ablaufende Reizantworten.
2. Bei den diversen Fortbewegungsarten im Tierreich spielen **Zentrale Mustergeneratoren** (ZMG) eine Rolle. ZMGs sind Neuronenschaltungen, die aufgrund bestimmter erregender und hemmender Verknüpfungen rhythmische Impulsmuster erzeugen, die die zugeordneten Muskeln (Agonisten bzw. Antagonisten) koordiniert aktivieren. Ein ZMG kann durch einen Signaleingang gestartet und durch Neuromodulatoren in seinem Ablauf unterschiedlich beeinflusst werden.
3. Es gibt das **hierarchische Prinzip** der Bewegungskoordination, bei dem ein ZMG ohne periphere Beeinflussung den Bewegungsablauf allein dirigiert. Beim verbreiteten **demokratischen Prinzip** interagieren mehrere ZMGs und stimmen sich untereinander am Stand sensorischer Meldungen der Fortbewegungsorgane (zum Beispiel Flossen, Körperkrümmung, Beinhaftung) ab.
4. **Rückenmarksschreiten** nach Laufbandtraining bei Patienten mit teilweiser Rückenmarkfraktur beruht auf intakten ZMGs des Rückenmarks sowie der sensorischen Lernfähigkeit des Rückenmarks zur **Umorganisation**. Hierbei werden die vorhandenen Prinzipien der Plastizität therapeutisch genutzt. Neuromodulatoren wirken hierbei unterstützend.
5. Motorkoordinationen sind an die Choreographie und das Zusammenwirken der motorischen Systeme gebunden für: **Planung, Gestaltung** (präfrontaler, parietaler und motorischer Cortex), **Protokollierung** von Efferenzkopien (Thalamuskern), **Anpassung, Automatisierung, Speicherung** von Bewegungsroutinen (Basalganglien), **Feinschliff** der Präzisionsmotorik durch Schätzen von Zeiten, Zeitintervallen und Geschwindigkeiten (Cerebellum), **Ausführung** der Motorik (Hirnstamm und Rückenmark). Das Cerebellum erfüllt motorische und kognitive Funktionen.
6. Beim gedanklichen **Sich-Vorstellen eigener Körperbewegungen** wird das Protokoll jener corticalen Neurone reaktiviert, die während der durchgeführten Bewegung aktiv waren. **Mentales motorisches Training** unterstützt körperliches Training. Man kann sich eigene Bewegungen nicht anders (schneller) vorstellen als die praktisch durchführbaren. Patienten, bei denen die corticale Armregion ausgeschaltet ist, können ihren Arm weder bewegen, noch sich eine Bewegung dieses Arms vorstellen.
7. Die **Parkinsonsche Krankheit** beruht auf einer Fehlregulation der Basalganglien (Striatum, Pallidum) mangels **Dopamin** infolge Degeneration dopaminerger Neurone der Substantia nigra (Pars compacta). Der erhöhte Muskeltonus (**Rigor**) und die Schwierigkeit, Bewegungen zu starten (**Akinese**) sind auf Hypererregung hemmender Neurone des internen Pallidum zurückzuführen, wodurch die vom Thalamus zum Cortex ziehenden Einflüsse gedrosselt werden. Für das Zittern der Hände (**Ruhe-tremor**) sind synchronisierte oszillatorische Entladungen verantwortlich.
8. **Chorea Huntington** ist eine genetisch bedingte Gedächtnis- und Bewegungsstörung (Veitstanz). Ursache sind Degenerationen von Neuronen im Striatum. Das für die Krankheit verantwortliche Genprodukt (Huntingtin-Protein) besitzt überlange Glutaminreste, die durch mehrfache CAG-Triplets codiert werden; ab etwa vierzig Triplets bricht die Krankheit aus.

6.5 Literatur

- Alexander G. E., Delong M. R., and Strick P. L. (1986) Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Ann. Rev. Neurosci.* 9, 357–366
- Armstrong M. D. (1988) The supraspinal control of mammalian locomotion. *J. Physiol. London* 405, 1–37
- Barbeau A. (ed.) (1979) Huntington's disease. *Advances in neurobiology*, Vol. 23. Raven Press, New York
- Barinaga M. (1996) Remapping the motor cortex. *Science* 268, 1696–1698
- Barinaga M. (1996) The cerebellum: movement coordination or much more? *Science* 272, 482–483
- Bässler U. (1983) Neural basis of elementary behavior in stick insects. *Studies of brain function*, Vol. 10. Springer, Berlin
- Bässler U. (1988) Functional principles of pattern generation for walking movements of stick insect forelegs: the role of the femoral chordotonal organ afferences. *J. Exp. Biol.* 136, 125–147
- Bässler U. (1989) Pattern generation for walking movements. In: J.-P. Ewert and M. A. Arbib (eds.) *Visuo-motor coordination*. Plenum, New York
- Bässler U. (1993) The femur-tibia control system of stick insects – a model system for the study of the neural basis of joint control. *Brain Res. Rev.* 18, 207–226
- Bässler U. (1995) Konzepte der Ethologie im Licht neurophysiologischer Forschung an Stabheuschrecken. *Biologie in unserer Zeit* 25, 170–177
- Bauer H. J. und Seidel D. (1996) MS-Ratgeber. *Praktische Probleme der Multiplen Sklerose*. G. Fischer, Stuttgart
- Bergmann H., Feingold A., Nini A., Raz A., Slovin H., Abeles M., and Vaadia E. (1998) Physiological aspects of information processing in the basal ganglia of normal and parkinsonian primates. *Trends Neurosci.* 21, 32–38
- Boyd J. A. (1985) Muscle spindles and stretch reflexes. In: M. Swash and C. Kennard (eds.) *Scientific basis of clinical neurology*. Churchill Livingstone, London
- Brooks V. B. (1986) *The neural basis of motor control*. Oxford Univ. Press, New York
- Choi-Lundberg D. L., Lin Q., Chang Y.-N., Chiang Y. L., Hay C. M., et al. (1997) Dopaminergic neurons protected from degeneration by BDNF gene therapy. *Science* 275, 838–841
- Conrad B., Wiesendanger M. (1991) Motorische Systeme. In: K. Hierholzer and R. F. Schmidt (Hrsg.) *Pathophysiologie des Menschen*. VCH, Weinheim
- Crammond D. J. (1997) Motor imagery: never in your wildest dreams. *Trends Neurosci.* 20, 54–57
- Cruse H. (1990) What mechanisms coordinate leg movement in walking arthropods. *Trends Neurosci.* 13, 15–21
- Daum I., Ackermann H., Schugens M. M., Reimold C., Dichgans J., and Birbaumer N. (1993) The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav. Neurosci.* 107, 411–419
- Davies S. W., Turmaine M., and Bates G. P. (1997) Formation of neuronal intranuclear inclusions underlies the neurological dysfunction in mice transgenic for the HD mutation. *Cell* 90, 537–548
- Di Pellegrino G., Fadiga G., Fogassi L., Gallese V., and Rizzolatti G. (1992) Understanding motor events: a neurophysiological study. *Exp. Brain Res.* 91, 176–180
- Di Prisco G. V., Pearlstein E., Robitaille R., and Dubuc R. (1997) Role of sensory evoked NMDA plateau potentials in the initiation of locomotion. *Science* 278, 1122–1125
- Freund H.-J. (1996) Remapping the brain. *Science* 272, 1754
- Friedman-Hill S. R., Robertson L. C., and Treisman A. (1995) Parietal contributions to visual feature binding: evidence from a patient with bilateral lesions. *Science* 269, 853–855
- Fuhr P., Cohen L., Dang N., Findley T., Haghighi S., Oro J., and Hallett M. (1992) Physiological analysis of motor reorganization following lower limb amputation. *Electroenc. Clin. Neurophysiol.* 85, 53–60
- Funakoshi H., Belluardo N., Arenas E., Yamamoto Y., Casabona A., Persson H., and Ibáñez C. F. (1995) Muscle derived neurotrophin-4 as an activity-dependent trophic signal for adult motor neurons. *Science* 268, 1495–1499
- Galea M. P. and Darian-Smith I. (1994) Multiple corticospinal neuron populations in the Macaque monkey are specified by their unique cortical origin, spinal terminations, and connections. *Cerebral Cortex* 4, 166–194
- Gao J.-H., Parson L. M., Bower J. M., Xiong J., Li J., and Fox P. T. (1996) Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science* 272, 545–547
- Georgopoulos A. P. (1990) Neural coding of the direction of reaching and a comparison with saccadic eye movements. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 55, 849–860
- Georgopoulos A. P., Taira M., and Lukashin A. (1993) Cognitive neurophysiology of the motor cortex. *Science* 260, 47–52
- Getting P. A. (1983) Neural control of swimming in *Tritonia*. In: I. Roberts and B. L. Roberts (eds.) *Neural origin of rhythmic movements*. Cambridge Univ. Press, Cambridge
- Gilette R. (1987) The role of neural command in fixed action patterns of behaviour. In: D. M. Guthrie (ed.) *Aims and methods in neuroethology*. Manchester Univ. Press, Manchester
- Graybiel A. M., Aosaki T., Flaherty A. W., and Kimura M. (1994) The basal ganglia and adaptive motor control. *Science* 265, 1826–1831
- Grillner S. (1997) Ion channels and locomotion. *Science* 278, 1087–1088
- Grillner S. and Matsushima T. (1991) The neural network underlying locomotion in lamprey – synaptic and cellular mechanisms. *Neuron* 7, 1–15
- Grillner S., Deliagina T., Ekeberg Ö., El Manira A., Hill R. H., Lanser A., Orlovsky G. N., and Wallén P. (1995) Neural networks that co-ordinate locomotion and body orientation in lamprey. *Trends Neurosci.* 18, 270–279
- Harris-Warrick R. M. and Marder E. (1991) Modulation of neural networks for behavior. *Ann. Rev. Neurosci.* 14, 39–57
- Hassenstein B. (1966) Kybernetik und biologische Forschung. In: F. Gessner (Hrsg.) *Handbuch der Biologie*. Bd. I/2. Akad. Verlagsges. Athenaion, Frankfurt/M
- Holst E. v. (1936) Versuche zur Theorie der relativen Koordination. *Pflügers Arch.* 237, 93–121

- Holst E. v. (1943) Über die relative Koordination bei Arthropoden. *Pflügers Arch.* 246, 847–865
- Holst E. v. (1969/70) Zur Verhaltensphysiologie bei Tieren und Menschen. *Gesammelte Abhandlungen*, Bd. I u. II. Piper, München
- Hornykiewicz O. (1982) Parkinson's disease. In: T.J. Crow (ed.) *Disorders of neurohumoral transmission*. Academic Press, New York
- Hultborn H. and Illert M. (1991) How is motor behavior reflected in spinal system organization? In: D.R. Humphrey and H.-J. Freund (eds.) *Motor control: concepts and issues*. Wiley, Chichester
- Jeannerod M. (1988) *The neural and behavioural organization of goal-directed movements*. Clarendon Press, Oxford
- Jeannerod M. (1990) A hierarchical model for voluntary goal-directed actions. In: J.C. Eccles and O. Creutzfeldt (eds.) *The principles of design and operation of the brain*. Springer, Berlin
- Jeannerod M. (1994) The representing brain: neural correlates of motor intention and imagery. *Behav. Brain Sci.* 17, 187–245
- Jenkins I.H., Brooks D.J., Nixon P.D., Frackowiak R.S.J., and Passingham R.E. (1994) Motor sequence learning: a study with positron emission tomography. *J. Neurosci.* 14, 3775–3790
- Jordan L.M. (1983) Factors determining motoneurons rhythmicity during fictive locomotion. In: I. Roberts and B.L. Roberts (eds.) *Neural origin of rhythmic movements*. Cambridge Univ. Press, Cambridge
- Jueptner M., Rijntjes M., and Diener H.D. (1995) Localization of a cerebellar timing process using PET. *Neurology* 45, 1540–1545
- Kaas J.H. (1991) Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Ann. Rev. Neurosci.* 14, 137
- Kalaska J.F. and Grammond D.J. (1992) Cerebral cortical mechanisms of reaching movements. *Science* 255, 1517–1523
- Keele S.W. and Ivry R. (1991) Does the cerebellum provide a common computation for diverse tasks? A timing hypothesis. In: A. Diamond (ed.) *The development and neural bases of higher cognitive functions*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 608: 197–211
- Kim J.J. and Thompson R.F. (1997) Cerebellar circuits and synaptic mechanisms involved in classical eye-blink conditioning. *Trends Neurosci.* 20, 177–181
- Kühn A. (1959) *Grundriß der allgemeinen Zoologie*. Thieme, Stuttgart
- Kypers H.G.J.M. (1989) Motor system organization. In: G. Adelman (ed.) *Neuroscience year. Suppl. 1. Encyclopedia of neuroscience*. Birkhäuser, Boston
- Mantyh P., DeMaster E., Malhotra A., Ghilardi J., Rogers S., Mantyh C., Lin H., et al. (1995) Receptor endocytosis and dendrite reshaping in spinal neurons after somatosensory stimulation. *Science* 268, 1629–1632
- Marder E. and Hooper S.L. (1985) Neurotransmitter modulation of the stomatogastric ganglion of decapod crustaceans. In: A.I. Selverston (ed.) *Model neural networks and behavior*. Plenum, New York
- Merzenich M.M., Nelson R.J., Stryker M.P., Shoppmann A., and Zook J.M. (1984) Somatosensory cortical map changes following digital amputation in adult monkey. *J. Comp. Neurol.* 224, 591–605
- Mountcastle V.B. (1976) The F.O. Schmitt lecture in neuroscience 1975. The world around us: neural command functions for selective attention. *Neurosci. Res. Bull.* 14, 1–47
- Mountcastle V.B., Lynch J.C., Georgopoulos A., Sakata H., and Acuna C. (1975) Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J. Neurophysiol.* 38, 871–908
- Müller-Wilm U., Dean J., Cruse H., Weidemann H.-J., Eltze J., and Pfeiffer F. (1992) Kinematic model of a stick insect as an example of a six-legged walking system. *Adaptive Behav.* 1, 155–169
- Muir G.D. and Steeves J.D. (1997) Sensorimotor stimulation to improve locomotor recovery after spinal cord injury. *Trends Neurosci.* 20, 72–77
- Nicholls J. and Saunders N. (1996) Regeneration of immature mammalian spinal cord after injury. *Trends Neurosci.* 19, 229–234
- Roberts A. and Roberts B.L. (1983) (eds.) *Neural origin of rhythmic movements*. Cambridge Univ. Press, Cambridge
- Roberts H. (1996) Listen to the patients. *British Medical Journal* 313, 954–955
- Rosenbaum D.A. (1991) *Human motor control*. Academic Press, San Diego
- Rossignol S. and Drew T. (1986) Phasic modulation of reflexes during rhythmic activity. In: S. Grillner, P.S.G. Stein, D.G. Stuart, H. Forssberg, and R.M. Herman (eds.) *Neurobiology of vertebrate locomotion*. Macmillan, London
- Scherzinger E., Lurz R., and Wanker E.E. (1997) Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like protein aggregates in vitro and in vivo. *Cell* 90, 549–558
- Schieber M.H. and Hibbard L.S. (1993) How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science* 261, 489–492
- Schomburg E.D. (1990) Spinal sensorimotor systems and their supraspinal control. *Neurosci. Res.* 7, 265–340
- Selverston A.I. (1993) Neuromodulatory control of rhythmic behaviors in invertebrates. *Int. Rev. Cytol.* 147, 1–24
- Selverston A.I. and Moulins M. (1986) *The crustacean stomatogastric system. A model for the study of central nervous systems*. Springer, Berlin
- Sirigu A., Duhamel J.-R., Cohen L., Pillon B., Dubois B., and Agid Y. (1996) The mental representation of hand movements after parietal cortex damage. *Science* 273, 1564–1568
- Spitzer M. (1995) A neurocomputational approach to delusions. *Comprehensive Psychiatry* 36, 83–105
- Stent G.S., Kristan W.B. (1981) Neural circuits generating rhythmic movements. In: K.J. Muller, J.G. Nicholls, and G.S. Stent (eds.) *Neurobiology of the leech*. Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor
- Thach W.T., Goodkin H.P., and Keating J.G. (1992) The cerebellum and the adaptive coordination of movement. *Ann. Rev. Neurosci.* 15, 403–442
- Wang X., Merzenich M.M., and Jenkins W.M. (1995) Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 378, 71–74
- Wickelgren I. (1998) Teaching the spinal cord to walk. *Science* 279, 319–321

Wise S.P., Alexander G.E., Altmann J.S., Brooks V.B., Freund H.-J., et al. (1991) What are the specific functions of the different motor areas? In: D.R. Humphrey and H.-J. Freund (eds.) Motor control: concepts and issues. Wiley, Chichester

Kapitel 7:

Lernen und Wissen: Zugang zum Denken

7.1 Angeboren oder erlernt?

Früher hat man heftig darüber gestritten, welche Verhaltensweisen angeboren sind. Unstreitig ist, daß es im Tierreich für bestimmte Funktionen erbliche sensorische Fähigkeiten für angeborenes Erkennen und erbliche motorische Fähigkeiten für angeborenes Können gibt. Eine Kröte kann nach der Metamorphose mit dem Übergang zum Landleben Beutetiere von Nichtbeute unterscheiden, obwohl sie sich als Kaulquappe vegetarisch ernährte und daher keine Beuteerfahrung hatte. Ihr Beuteerkennungssystem reift und kann sich in Grenzen während der Ontogenese differenzieren. Brütende Vögel bauen ohne Anleitung Nester entsprechend eines angeborenen Nestschemas. Es gibt Singvogelarten, die den artspezifischen Gesang angeborenermaßen beherrschen, andere haben während ihres Jugendgesangs nur eine grobe Vorstellung davon und müssen ihn von einem Tutor lernen. Hat sich der erworbene Gesang herauskristallisiert, so bleibt die Struktur bei vielen Singvogelarten erhalten, während andere Arten jedes Frühjahr neue Elemente dazulernen.

Zweifellos erleichtert angeborenes Erkennen und Können das Verhalten in vorhersehbaren Situationen. Anpassung an Unvorhersehbares, erfordert Lernen. Lernfähigkeit gehört mithin zu den wichtigsten angeborenen Eigenschaften. Erfahrungen erzeugen Wissen, eine grundlegende Voraussetzung für logisches Denken beim Menschen.

Erfahrungen liegen in der Struktur von Verknüpfungen corticaler und subcorticaler Nervennetze. Nicht jedes Neuron, sondern ein nicht genau definierbares Ensemble von vernetzten Neuronen speichert Erfahrung. Dies schließt die Möglichkeit von regionalen Arbeitsteilungen und Schwerpunktsetzungen ein:

- Die Verbindungsmöglichkeiten sind fast unendlich
- damit sind die Voraussetzungen für Gewöhnungen, Sensibilisierungen und Assoziationen praktisch unbegrenzt
- hierdurch ist jedes Individuum einzigartig

7.2 Habituation

Reizspezifische Gewöhnung

Steht ein neuer Wecker auf dem Nachttisch, ist das Ticken zunächst störend. Mit der Zeit gewöhnt man sich daran. Das Hörsystem ist an das Geräusch habituiert. Erst wenn wir dem Wecker Aufmerksamkeit widmen, hören wir ihn wieder. Reizgewöhnung (Habituation) ist eine im Tierreich weit verbreitete einfache Form *nicht-assoziativen Lernens*. Erdkröten reagieren auf ein kleines rechtwinkliges Dreieck mit Beutefang, egal, ob es in Richtung seiner Spitze oder Kante bewegt wird. Läßt man die Beuteattrappe stets in Kantenrichtung um das Tier kreisen, erlischt die Beutefangaktivität. Die Kröte hat sich an den Beutereiz gewöhnt. Bewegt man dasselbe Objekt jetzt in Richtung seiner Spitze, dann löst das Spiegelbild sofort wieder Beutefang aus, bis sich die Kröte auch daran gewöhnt hat.

Reizspezifische Gewöhnung schützt vor Reizüberflutung und sichert die Reaktionsbereitschaft auf neue Stimuli. Gelernt wird die Unwichtigkeit des wiederholt auftretenden Reizes (sofern er nicht unmittelbar schädlich ist). Im Gedächtnis behalten werden seine Merkmale.

Neurophysiologische Grundlagen

Die neurophysiologischen Grundlagen eines sehr einfachen Gewöhnungsprozesses sind an der Kiemenrückziehreflexion der Meeresschnecke

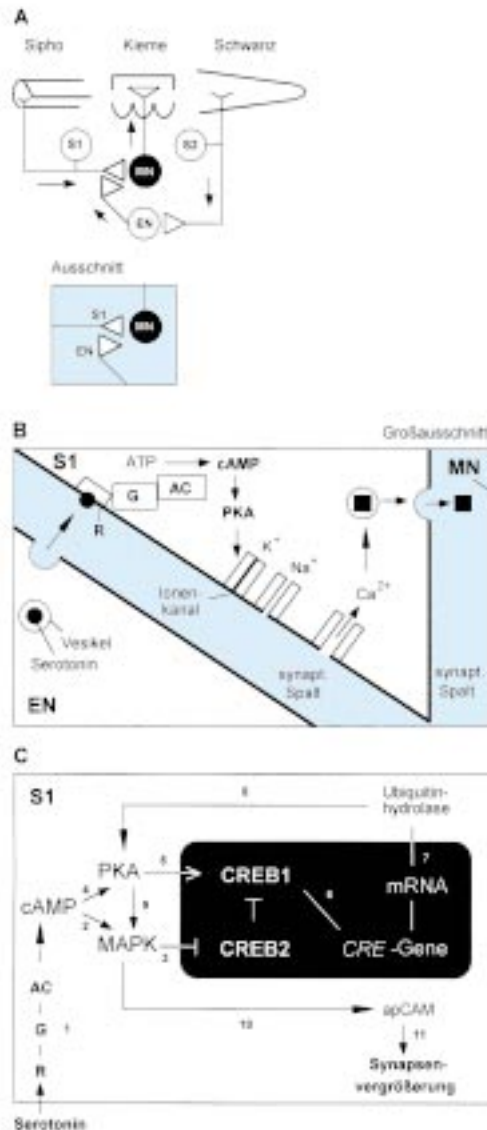


Abb. 7.1 A) Neuronenschaltung für die Kiemerückziehreflexion der Meeresschnecke *Aplysia*. S1, S2, mechanosensorische Neurone; EN, erregendes Interneuron; MN, Motoneuron. B) Kurzzeit-Sensitivierung. Prinzip präsynaptischer Modulation: Die Erregungsübertragung von S1 auf MN wird durch EN modifiziert mit Hilfe von Serotonin als Neurotransmitter; R, Rezeptor; G, G-Protein; AC, Adenylatzyklase; PKA, Proteinkinase A. C) Langzeit-Sensitivierung. 1-11: Signaltransduktion; MAPK, mitogen activated protein kinase; CREB1/2, cAMP response element-binding protein; CRE, cAMP response element genes; mRNA, Boten-Ribosenucleinsäure; apCAM, *Aplysia* cell adhesive molecule. Pfeile: aktivierende Zuordnungen; Linien mit Querstrich: hemmende Zuordnungen; Schwarzer Bereich: Zellkern. (Modifiziert nach Kandel 1979; Abel et al. 1998)

Aplysia aufgeklärt worden. *Aplysia* besitzt einen röhrenförmigen Siphon, mit dem sie zur Atmung frisches Wasser einsaugen und wieder ausstoßen kann. Wird der Siphon berührt, zieht sie ihn zusammen mit den Kiemen ein. Nach wiederholter Auslösung bleibt die Reaktion eine Zeitlang aus. Zwei verschiedene Neuronentypen vermitteln die Schutzreaktion: Berührungsempfindliche sensorische Neurone S1 des Siphon und nachgeschaltete Kiemen-Motoneurone MN (Abb. 7.1A). Man hat herausgefunden, daß die Habituation auf verminderter Neurotransmitterausschüttung an der Synapse zwischen Siphoneuron S1 und Motoneuron MN beruht.

Die am Axonendknoten von S1 eintreffenden Aktionspotentiale öffnen spannungsabhängige Ca^{2+} -Kanäle. Die Stärke des Ca^{2+} -Einstroms in den Endknoten steuert die Neurotransmitterfreisetzung (s. Anhang). Nach wiederholter Erregung von S1 verkürzen sich die einzelnen Aktionspotentiale. Damit wird die Membran-Depolarisation, die zur Öffnung der Ca^{2+} -Kanäle erforderlich ist, verkleinert. Verminderter Ca^{2+} -Einstrom und reduzierter Neurotransmitterausstoß sind die Folge.

7.3 Sensitivierung

Sensibilisierung und Dishabituation

Wenn jemand einem störenden Reiz ausgesetzt ist, lernt er, auf andere entsprechende Reize stärker zu reagieren, selbst dann, wenn jene harmloser sind. Er ist sensibilisiert. Wird die Kopf- oder Schwanzregion von *Aplysia* mechanisch gereizt, dann zieht sie nach Berührung des Siphon ihre Kiemen besonders schnell ein. Die Schutzreaktion ist *sensitiviert*. War der Reflex zuvor habituiert, kann die Habituation durch Reizung der Kopfregion sogar aufgehoben werden. Wir sprechen dann von *Dishabituation*.

Auch bei der Sensitivierung wird Information gespeichert. Es ist eine einfache Form von Gedächtnisbildung.

Aktivitätsabhängige strukturelle und funktionelle synaptische Plastizität

Man hat bei *Aplysia* herausgefunden, daß für die Sensitivierung der Kiemerückziehreflexion ein erregend modulierendes Interneuron EN

verantwortlich ist (Abb. 7.1A). Es bildet mit dem Axonendknoten des Siphoneurons S1 eine Synapse. Neurotransmitter ist Serotonin. Dieses Interneuron wird von dem berührungsempfindlichen Neuron S2 der Schwanzregion informiert. Ist es aktiviert, dann wird die synaptische Übertragung vom Siphoneuron S1 auf das Kiemenmotoneuron MN verstärkt. Die Kiemenrückziehreflexion ist dann sensitisiert.

Serotonin setzt im Axonendknoten des Siphoneurons zwei Signalketten in Gang, von denen die erste über Proteinkinase-A (PKA) den Ca^{2+} -Einstrom erhöht und dadurch die synaptische Übertragung kurzfristig steigert (vgl. Abb. 7.1B):

1. Signalkette für kurzfristige Effekte

- Serotonin-Rezeptorbindung
- G-Protein-Aktivierung
- Adenylatzyclase-Aktivierung
- Synthese von cAMP aus ATP
- Aktivierung der PKA
- Schließung spannungsgesteuerter K^+ -Ionenkanäle durch Phosphorylierung der Kanalproteine und Verzögerung des K^+ -Ausstroms während der Bildung von Aktionspotentialen
- Verlängerung der Depolarisation der Aktionspotentiale
- vermehrter Ca^{2+} -Einstrom in den Axonendknoten
- verstärkter Neurotransmitterausstoß pro Aktionspotential

In der zweiten Signalkette wird durch Gen-Transkriptionsfaktoren die Synapse zum Motoneuron strukturell vergrößert und funktionell verstärkt, so daß die Sensitisierung langfristig anhält. Dies ist mit Proteinsynthese und Wachstumsprozessen verbunden: Für diese langfristigen Effekte («Gedächtnis»-Bildung) erfüllen sogenannte CREB-Proteine (cAMP response element-binding protein) und MAPK (mitogen activated protein kinase) wichtige Funktionen (vgl. Abb. 7.1C). Die durch PKA ausgelöste und durch CREB1 vermittelte Gen-Transkription wird nämlich zunächst durch CREB2 verhindert. Diese Hemmung läßt sich durch MAPK beseitigen. Anders ausgedrückt, dem Zutritt zum Gedächtnis ist durch CREB2 zunächst ein Riegel vorgeschoben; um in das Langzeitgedächtnis zu gelangen, muß dieser gelöst werden:

2a. Signalkette für Langzeiteffekte

- cAMP aktiviert PKA und MAPK
- Phosphorylierung und Inaktivierung von CREB2 durch MAPK und PKA-vermittelte Auslösung der

Transkription durch CREB1 über early-response *CRE*-Gene

- das resultierende Proteinprodukt Ubiquitin-Hydrolase vermittelt die Abtrennung einer katalytischen PKA-Untereinheit
- dauerhafte PKA-Aktivität
- MAPK phosphoryliert Zelladhäsionsmoleküle apCAM
- Auflösung der Zelladhäsion
- Bildung axonaler Endverzweigungen
- Vergrößerung der Synapsendichte

2b. Wachstumsprozesse

- CREB1 aktiviert early-response *CRE*-Gene
- das Proteinprodukt C/EBP aktiviert late-response *CAAT*-Gene
- Proteinprodukt
- axonales Wachstum

Die Zelladhäsionsmoleküle, die der Axonauflastung zunächst entgegenwirken, gehören zur Familie der Immunglobuline: apCAM (*Aplysia* cell adhesive molecule), Fas II (Fasciclin-II von *Drosophila*; vgl. Abb. 2.10) bzw. NCAM (mammalian neuronal cell adhesive molecule). Das Herunterfahren der Wirkungen dieser Moleküle ist für die langfristige Gedächtnisbildung ebenso entscheidend wie die Inaktivierung von CREB2-Protein.

Tetanische Langzeitpotenzierungen LTP

Es gibt auch Synapsen, deren Übertragung nach hochfrequenter (tetanischer) Erregung verbessert ist. Die schnell nacheinander präsynaptisch eintreffenden Aktionspotentiale lösen jeweils Ca^{2+} -Einstrom in den Axonendknoten aus. Hierbei sammeln sich restliche Ca^{2+} -Ionen an und fördern damit die synaptische Übertragungspotenz (tetanische Potenzierung). Wenn die erhöhte Synapsenbahnung nach wiederholter Aktivierung der Synapse noch eine Zeitlang anhält, spricht man von posttetanischer Potenzierung. Es gibt auch Synapsen, die das Gegenteil zeigen: Tetanische Depression.

Bei Langzeitpotenzierung (LTP) bzw. Langzeitdepression (LTD) ist die Erregbarkeit eines Neurons als Folge hochfrequenter synaptischer Aktivierung sogar stunden- oder tagelang gefördert bzw. unterdrückt (long-term potentiation, bzw. long-term depression). Man spricht von *homosynaptischer LTP*, wenn die Aktivierung eines Neurons durch einen Eingang synaptisch potenziert wird. *Heterosynaptische (assoziative) LTP bzw. LTD* setzt gepaarte Eingänge eines Neurons voraus. Hierbei spielt Glutamat als Neurotransmitter eine Rolle. Darauf wird in Kapitel 7.4 näher eingegangen.

LTP und LTD sind für Prägungs- und Lernvorgänge wichtig, sowohl für das Erwerben und Speichern von Information als auch für ihr Verdrängen oder Akzentuieren. Mittels assoziativer LTP bzw. LTD können zwei Eingänge miteinander «verbunden» werden. Da Bindung von Eingängen auch der klassischen Konditionierung zugrundeliegt (Kap. 7.4), könnten assoziative LTP und LTD hierfür wichtige Voraussetzungen bilden.

Der Psychologe Donald Hebb (1949) hatte erstmals auf die Möglichkeit hingewiesen, daß in zwei synaptisch verschalteten, gleichzeitig erregten Neuronen bei wiederholter Paarung der Erregung Prozesse ausgelöst werden, die die synaptische Erregungsübertragung verstärken (Hebbsche Regel). Solche Plastizität sollte nicht generell, sondern nur bei bestimmten (Hebb-) Synapsen auftreten. Hebb-Mechanismen können unterschiedlich ausgeprägt sein. Beispiel: Ein Neuron N hat zwei Eingänge E1 und E2. Während E1 stark ist (überschwellig), sei E2 schwach (unterschwellig). Sind E1, E2 und N wiederholt gleichzeitig erregt, dann werden alle synaptischen Eingänge von N verstärkt, also auch E2. Auf die synaptischen Prozesse wird in Kapitel 7.4 eingegangen.

Wechselbeziehungen zwischen Struktur und Funktion

Die Befunde über aktivitätsabhängige strukturelle und funktionelle Plastizität tragen zum Verständnis von Lernprozessen bei und liefern Hinweise für das Ineinandergreifen zwischen Struktur und Funktion. Funktionen sind an Strukturen gebunden. Strukturen bleiben jedoch nur dann erhalten, wenn sie funktionell beansprucht werden. So können Synapsen im Zuge ihres Gebrauchs weiter ausgebaut und differenziert werden. Anderenfalls verkümmern sie. Schauspieler, die noch mit neunzig Jahren auf der Bühne stehen, profitieren vom Rollentextlernen. Frühzeitige Senilität beruht oft auf Einschränkung geistiger Beschäftigung und Sichgehenlassen.

Tierphysiologische Untersuchungen belegen dies. Affen, die unter visuellem Erfahrungsentzug aufwuchsen, zeigten deutliche morphologische und funktionelle Veränderungen in der Großhirnrinde und im Corpus geniculatum

laterale. Die Neurone waren kleiner als normal. Dendriten und axonale Verzweigungen wiesen Reduktionen auf. Ratten, die in reicher Umgebung aufgezogen wurden (mit Spielzeug, Laufrädern, Leitern und sozialen Partnern) zeigten gegenüber Artgenossen aus verarmter Umgebung (Einzelaufzucht in leeren kleinen Käfigen) statistisch signifikante Unterschiede im Cortexgewicht, in der Hirngefäßversorgung, der Anzahl von Gliazellen sowie der Ausprägung dendritischer Fasern und axonaler Verzweigungen.

CREB2/CREB1-Balance: Zutritt zum Gedächtnis

Die oben geschilderten Untersuchungen an *Aplysia* (Abb. 7.1C) haben offensichtlich generellen Charakter. Grundlegende Prozesse der kurzfristigen und langfristigen Gedächtnisbildung sind in der Evolution früh entstanden und konserviert worden: Wir treffen die gleichen Prinzipien bei Schnecken, Fliegen und Mäusen an. Die Befunde weisen darauf hin, daß langfristige Prozesse synaptischer Plastizität nicht nur mit Aktivierung, sondern auch mit der Beseitigung von Blockierung verbunden sind. Für das Langzeitgedächtnis könnte die Balance zwischen dem Aktivator CREB1 und dem Inaktivator CREB2 maßgebend sein. Sie entscheidet auch über die Lernstrategie: Massives, ununterbrochenes Lernen («Büffeln») ist eher hinderlich im Gegensatz zum Intervall-Lernen, das für die Beseitigung der Lernhemmung jeweils ausreichend Zeit läßt. Experimentell konnte an Mutanten von *Aplysia* gezeigt werden, daß nur bei Überexpression von CREB1 massives Training effizient war. Während eine einmalige Gabe von Serotonin in den Axonendknoten von Neuron S1 normalerweise nur kurzfristige Sensitivierung auslöste, führte sie bei Mutanten mit CREB2-Unterdrückung zu 24stündiger Langzeit-Sensitivierung. Jede Veränderung der CREB1/CREB2-Balance über oder unter einen Toleranzbereich wirkt sich also auf das Lernen aus.

Gedächtnisunterdrückungs-Gene stellen vermutlich sicher, daß vor allem hervorstechende, sich vom Rauschen abhebende Signale gelernt werden. Es ist evolutionär von Vorteil, nicht alles dauerhaft zu speichern was das Gehirn erreicht. Vielleicht greifen PKA und CREB-Proteine beim Menschen auch in andere Prozesse mit

Langzeitwirkungen ein, zum Beispiel im Verlauf der Drogensucht. Falls *CRE*-Gene hier eine Schlüsselfunktion haben sollten, wäre dies ein Ansatzpunkt für neue therapieorientierte Medikamente (vgl. Kap. 5.3).

7.4 Assoziatives Lernen

Klassische Konditionierung

Beim assoziativen Lernen werden zwei unabhängige Ereignisse miteinander verknüpft. Handelt es sich bei diesen Ereignissen um sensorische Informationen, spricht man von *klassischer Konditionierung*. Historisches Beispiel ist das Experiment von Pawlow: Wenn ein hungriger Hund Futter wittert (= unkontingierter Stimulus, US), reagiert er mit Speichelsekretion (= unkontingente Reaktion, UR). Wurde nahezu gleichzeitig bzw. kurze Zeit vor dem US ein Glockenton als zu konditionierender Stimulus (CS) geboten, dann löste nach wiederholter Paarung

{CS, US}

der CS allein die Speichelsekretion als konditionierte Reaktion (CR) aus. Ohne Paarung war der Glockenton neutral, also in diesem Zusammenhang wirkungslos.

Gehirne neigen dazu, Ereignisse, die etwa zeitlich zusammentreffen, miteinander zu verknüpfen und als Ursache-Wirkungsbeziehung zu speichern. Bei der Paarung {CS, US} kommt es darauf an, daß der CS dem US etwas vorausgeht. Die Dauer dieses Intervalls hängt von der Art der Lernsituation ab. Den zeitlichen Bezug nennt man *Kontiguität*. Wenn der CS kurze Zeit vor dem US beginnt (zum Beispiel 250 ms), mit ihm dann zeitlich überlappt und anschließend mit ihm gleichzeitig endet, spricht man von Verzögerungs-Konditionierung VK (delay conditioning). Bei der Spur-Konditionierung SK (trace conditioning) besteht zwischen Ende des CS und dem Beginn des US ein kurzes Intervall (von 500–1000 ms). Hierbei hinterläßt der CS sozusagen eine Spur, um mit dem US assoziiert zu werden. In Kapitel 7.6 wird am Beispiel der Augenlidschlag-Konditionierung gezeigt, daß VK und SK verschiedene (implizite und explizite) Gedächtnissysteme beanspruchen.

Es kann eine einmalige Paarung {CS, US} als «Schlüsselerlebnis» für den Lernprozeß ausreichen. Schlüsselerlebnisse sind oft lebenswichtig. Ist Wiederholung der Ereignisse CS und US erforderlich, dann hängt der Lernerfolg von der Regelmäßigkeit der Darbietungen {CS, US} – der Kontingenz – ab. In der Terminologie Pawlows sind unbedingte Reflexe meist angeborene Reaktionen:

US → UR

die eine entsprechende Motivation voraussetzen. Bedingte Reflexe sind erlernte Reaktionen:

CS → CR

Sie werden auch *Belohnungs-* bzw. *Aversions-*Konditionierungen genannt.

Bei der klassischen Konditionierung kann ein *Blockierungs-Phänomen* auftreten. Dann löst vor allem derjenige CS die CR aus, der den US am zuverlässigsten vorausagt. Assoziationen mit anderen möglichen Stimuli, die keine neue Information über US bieten, werden vermieden bzw. blockiert. Dadurch wird redundantes Lernen verhindert. Wir erläutern das Blockierungs-Phänomen an einem Beispiel. Der Augenlidschlag (UR) wird durch fokussierten Luftstrom (US) ausgelöst. Als CS kommen indifferente Ton(T)- oder Licht(L)-Stimuli infrage. Nach wiederholter Paarung

{T, US}

und nach erfolgreicher Konditionierung ($T \rightarrow CR$) werden die CS-Komponenten (T und L) mit US gepaart wiederholt geboten

{TL, US}

Im Test danach hat jedoch keine Konditionierung auf L stattgefunden ($L \not\rightarrow CR$). Schlußfolgerung: Wenn US durch einen CS (T) bereits vollständig vorausgesagt wird, dann bietet ein neuer CS (L) über US keine neue Information. Folglich wird eine Konditionierung auf L durch US nicht unterstützt. War jedoch T zuvor nur schwach konditioniert, dann löst L nach der CS-Komponenten-paarung CR aus. Die Konditionierung auf L ist demnach umgekehrt proportional zur Stärke der bereits erfolgten Konditionierung auf T.

Instrumentelle Konditionierung

Spielt bei den zu assoziierenden Ereignissen die Aktion des Tieres oder Menschen eine Rolle, so spricht man von *instrumenteller (operanter) Konditionierung*. Historische Beispiele sind die Experimente von Skinner (sog. Skinner-Box-Ver-

Folgende Signalübertragung ist denkbar: Die Kombination Lichtblitz (CS) und Turbulenz (US) führt zur Erregung (Depolarisation) der B-Zellenmembran, die durch positive Rückkopplung über erregende EN-Zellen verstärkt wird. Durch die starke Membran-Depolarisation werden spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle geöffnet. Die in die B-Zellen einströmenden Ca^{2+} -Ionen aktivieren Proteinkinase PKC, der neben PKA wichtige Funktion bei Lern- und Gedächtnisprozessen zugeschrieben wird. Sie vermittelt die Phosphorylierung von K^+ -Ionenkanal-Proteinen. Schließung von K^+ -Kanälen reduziert den K^+ -Ausstrom und erhöht dadurch die Membranerregbarkeit der B-Zelle für Lichtblitze (CS). Die durch CS aktivierten B-Zellen hemmen die A-Zellen und stoppen damit die positive Phototaxis. Da Proteinkinasen auch in die Proteinbiosynthese eingreifen, resultieren langfristige Nachwirkungen bis hin zu strukturellen lernbedingten Veränderungen der synaptischen Kontakte (vgl. Kap. 7.3 und Anhang).

Furchtkonditionierung

Viele Angstneurosen des Menschen beruhen auf konditionierter Furcht. Darauf wurde bereits in Kapitel 5.5 eingegangen. Säuger reagieren auf Elektroschock (US) mit Furcht und erhöhter Herzschlagfrequenz. Geht dem US ein indifferenter Ton (CS) kurze Zeit voran, dann erhöht sich nach wiederholter Darbietung {CS, US} die Herzschlagfrequenz bereits beim Einsetzen des Tons.

Die Amygdala und der Hippocampus sind in Furchtkonditionierungen eingebunden. Während die Amygdala auf die Ton-Konditionierung (cued conditioning) ansprechen, spielt der Hippocampus dann eine Rolle, wenn es darum geht, die gestaltete Umgebung, in der die Elektroschocks gesetzt wurden, als CS für die Furcht auflösung einzubeziehen (context conditioning). Es ist denkbar, daß assoziative Langzeitpotenzierungen (LTP) bei der Furcht-Konditionierung eine Rolle spielen.

Assoziative LTP entstehen zum Beispiel in den CA1-Pyramidenzellen des Hippocampus. Wie kann man sich das vorstellen? Zunächst einige Anmerkungen zur Struktur (vgl. Farbtafel V, S. 44). Die CA1-Zellen entsenden ihre Axone in Bereiche des Subiculum, die über ento- und perirhinale corticale Strukturen mit dem Assoziationscortex kommunizieren. CA1-Zellen erhalten Eingänge von *Kommissuralfasern* und von CA3-Zellen, deren Axone *Schaffer-kollaterale* heißen. Die CA1-Zellen bilden also ein Substrat, in dem gepaarte Einflüsse via Kommissural- und Schafferfasern zusammentreffen (Abb. 7.3A). Neurotransmitter ist Glutamat. Für die Steuerung der Ionenkanäle sind zwei Rezeptortypen zuständig, der NMDA-Rezeptor und der AMPA/Kainat-Re-

zeptor (NMDA = N-Methyl-D-Aspartat; AMPA = alpha-Amino-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure).

Wir gehen zunächst davon aus, daß die Schafferfaser oder die Kommissurfaser erregt ist (vgl. Abb. 7.3B). Dann wird Glutamat freigesetzt, das an AMPA/K-Rezeptoren der postsynaptischen Membran der CA1-Zelle andockt. Es kommt zur Öffnung der zugeordneten Ionenkanäle und zu Ionenströmen, die eine schwache Membranerregung (Depolarisation) bewirken. Durch das Andocken von Glutamat an die NMDA-Rezeptoren können deren Ionenkanäle dagegen nicht geöffnet werden, denn sie sind durch Mg^{2+} -Ionen verschlossen. Werden aber Kommissural- und Schafferfasern gepaart erregt, dann erhöhen sich die AMPA/K-Rezeptor vermittelten Membrandepolarisationen beider Synapsen und vertreiben die Mg^{2+} -Ionen aus den NMDA-Rezeptor-regulierten Ionenkanälen. Gleichzeitig strömen Ca^{2+} -Ionen durch diese ein. Die Ca^{2+} -Ionen können drei Signalketten starten. Die erste führt über Calzium-Calmodulin-abhängige Kinase II (CaMKII) zur gesteigerten Membranerregbarkeit, zum Beispiel durch Phosphorylierung der AMPA/K-Rezeptoren. Hierdurch werden vermutlich die frühen Langzeitpotenzierungen (E-LTP) verursacht.

Die zweite Signalkette führt zur Synthese von Stickoxid NO (aus Arginin und O_2), das als Mediator rückwirkend die Glutamatfreisetzung aus der präsynaptischen Membran weiter fördert und die synaptische Übertragung damit potenziert. Es wäre zum Beispiel denkbar, daß NO hierzu über Gliazellen (Astrozyten) diffundierend in den Axonendknoten der Kommissural- bzw. Schafferfasern die Guanylatzyklase stimuliert, die ihrerseits die Synthese von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) aus Guanosintriphosphat (GTP) vermittelt. cGMP bewirkt durch Phosphorylierung eine Schließung der spannungsgesteuerten K^+ -Kanäle. Dadurch verlängert sich die Depolarisation der präsynaptisch einlaufenden Aktionspotentiale. Der Ca^{2+} -Einstrom in den Axonendknoten wird erhöht und der Glutamatausstoß in die Synapse verstärkt. Auch hierdurch können die E-LTP aufrecht gehalten werden.

Die dritte Signalkette ermöglicht schließlich langfristige Speicherungen, die in späten Langzeitpotenzierungen (L-LTP) ihren Ausdruck finden: cAMP vermittelte PKA-Aktivität – in Kooperation mit CaMKII, CaMKIV und MAPK – phosphoryliert im Zellkern CREB-Proteine, die über früh bzw. spät antwortende CRE-Gene zu Proteinprodukten führen, die axonale Verbindungsmuster entstehen lassen.

Assoziationen von Unwichtigkeiten mit großen Ereignissen

Daß man sich an wichtige episodische Ereignisse leicht erinnert, erscheint selbstverständlich. Daß jedoch vergleichbar nebensächliche Begleiterscheinungen – die mit dem Hauptereignis in keinem ursächlichen Zusammenhang stehen – ebenso gut abgerufen werden, ist erstaunlich: Wenn ich die kleine Narbe an meiner Hand sehe, denke ich an jenen Abend, an dem mein

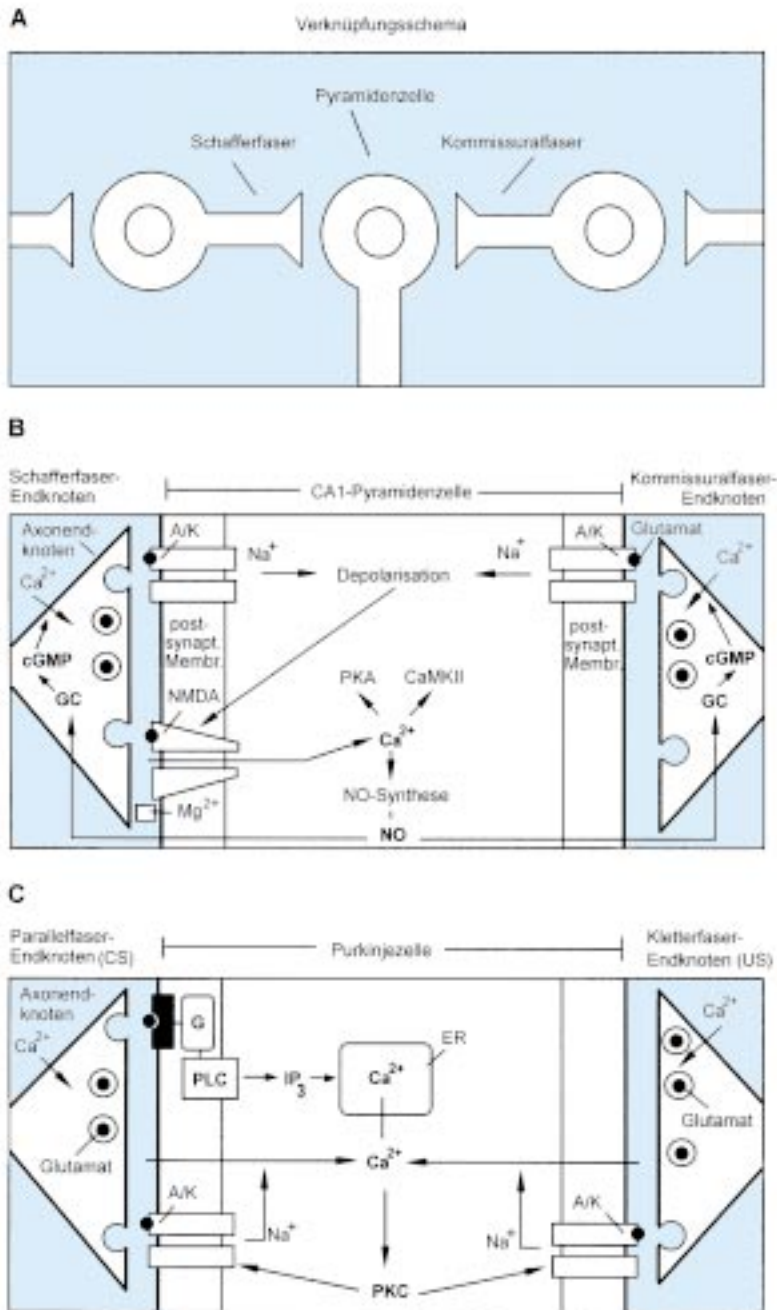


Abb. 7.3 Möglichkeiten für das Zustandekommen von (A, B) assoziativer Langzeitpotenzierung (LTP) und (C) assoziativer Langzeitdepression (LTD). A) Verschaltung von Neuronen und B) Signaltransduktion beim Zustandekommen von LTP in einer CA1-Pyramidenzelle des Hippocampus. A/K, AMPA/K-Rezeptor gesteuerter Ionenkanal. NMDA, NMDA-Rezeptor gesteuerter Ionenkanal; GC, Guanylatzyklase; cGMP, zyklisches Guanosinmonophosphat. (Modifiziert nach Kandel und Hawkins 1992; Hölscher 1997). C) Signaltransduktion beim Zustandekommen von LTD in einer Purkinjezelle des Cerebellum. G, G-Protein; PLC, Phospholipase C; IP₃, Inositoltriphosphat; ER, endoplasmatisches Reticulum. (Aktivierung von PKC durch Diacylglycerin ist aus Gründen der Übersichtlichkeit hier nicht eingetragen; s. Anhang Abb. 9.1C). (Modifiziert nach Linden 1994)

Vater aus der Kriegsgefangenschaft heimkehrend plötzlich vor der Tür stand. Kurz zuvor hatte ich mich beim Basteln geringfügig an der Hand verletzt. Beide Ereignisse beleben sich in der Erinnerung gegenseitig. Danach habe ich mich oft geschnitten; keines dieser Ereignisse hat einen Erinnerungswert.

Eine Erklärung liefert die «Synaptic tagging»-Hypothese (synaptische Etikettierung): Der dem starken episodischen Erlebnis zugeordnete starke Eingang E1 löst in Neuronen des Hippocampus über Glutamat als Neurotransmitter Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle aus, der über Aktivierung von Proteinkinase Gen-gesteuerte Proteinsynthese veranlaßt. Die zugeordneten Effektorproteine reichern sich in diesen Zellen an. Weiterhin hinterläßt E1 als Etikett einen synaptischen Marker. Die Anlagerung des Effektorproteins an den Marker sei entscheidend für die Bildung von Langzeitpotenzierungen (LTP).

Der dem Begleitereignis zugeordnete glutaminerge schwache Eingang E2 hinterläßt in denselben Zellen nur den Marker; an diesen können sich jedoch die durch E1 ausgelösten Effektorproteine anlagern und ebenfalls LTP auslösen. Jetzt sind diese Neurone für E2 praktisch ebenso sensitiv wie für E1.

Lidschlagkonditionierung

Der Lidschlagreflex ist ein Schutzreflex. Er kann im Labor durch einen fokussierten Luftstrom (US) ausgelöst werden über den Signalweg: Berührungssreiz → Trigeminskern → motorische Kerne des Halsmarks → Lidschlag. Lidschlagkonditionierung (CR) läßt sich zum Beispiel herbeiführen, wenn ein indifferenter Ton (CS) mit dem US eine Zeitlang kombiniert geboten wird, wobei CS etwa 250 ms früher einsetzt als US. Dann ist der Lidschlag durch den Ton allein lösbar.

Für die Lidschlagkonditionierung und für die Abspeicherung der zugeordneten Information ist das Cerebellum (Kleinhirn) zuständig, nicht dagegen für die Vermittlung des Lidschlagreflexes. Es handelt sich hierbei um ein Musterbeispiel für die Beteiligung des Kleinhirns an der Kontrolle der Motorik durch Lernen. Dabei spielen assoziative Langzeitdepressionen (LTD) der Purkinje-Zellen eine Rolle. Wie kann man sich das vorstellen? Informationen über US und

CS treffen aus zwei verschiedenen Signalwegen auf die Purkinje-Zellen (Abb. 7.4):

Berührungssignal (US) → Trigeminskern
→ Untere Olive
→ Kletterfaser → *Purkinje-Zelle*

Tonsignal (CS) → Hörbahn
→ Brückenkerne (Moosfaser) → Körnerzelle
→ Parallelfaser → *Purkinje-Zelle*

Purkinje-Zellen erhalten also die US-Signale von Kletterfasern und die CS-Signale von Parallelfasern (vgl. auch Abb. 2.6 und 7.5). Nach wiederholter kombinierter Erregung beider Fasertypen ist die synaptische Übertragung der Parallelfasern zu den Purkinje-Zellen für Stunden unterdrückt. Dies ermöglicht, daß Lidschlag durch den CS ausgelöst werden kann.

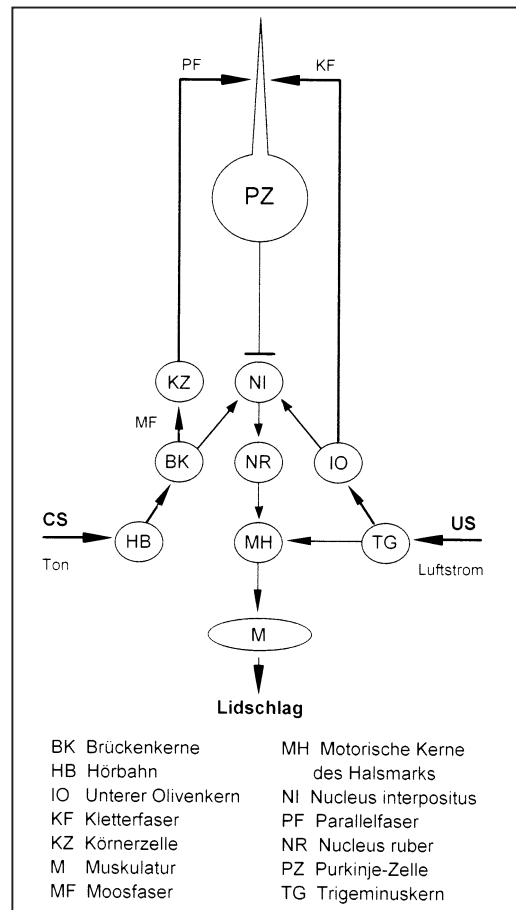


Abb. 7.4 Signalwege bei der Lidschlagkonditionierung. Pfeile: erregende Verbindungen; Linie mit Querstrich: Hemmung. (Modifiziert nach Kim and Thompson 1997)

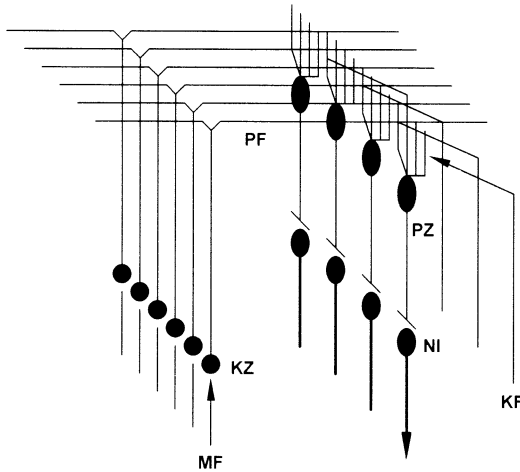


Abb. 7.5 Zuordnung von Zellen des Cerebellum zu Zellen, die an der Lidschlagkonditionierung beteiligt sind. Abkürzungen s. Abb. 7.4.

Wie kommt LTD in den Purkinje-Zellen zustande (Abb. 7.3C)? In beiden Synapsentypen wirkt Glutamat als Neurotransmitter. Die Kletterfasersynapsen besitzen AMPA/K-Rezeptor-regulierte Ionenkanäle. Der durch Glutamat-Bindung einsetzende Na^{2+} -Ionenstrom depolarisiert die postsynaptische Membran der Purkinje-Zelle. Ca^{2+} -Einstrom durch spannungsgesteuerte Ca^{2+} -Kanäle ist die Folge. Die Parallelfasersynapsen besitzen außerdem G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Die durch Glutamat-Bindung aktivierten G-Proteine stimulieren Phospholipase C (PLC), die ihrerseits die Bildung von Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerin (DAG) vermittelt. IP_3 leert zusätzliche intrazelluläre Ca^{2+} -Speicher, so daß die Ca^{2+} -Ionenkonzentration insgesamt ansteigt. Ca^{2+} -Ionen und DAG aktivieren kooperativ Protein-kinase-C (PKC), die die Empfindlichkeit der AMPA/K-Rezeptoren senkt. Zudem können Ca^{2+} -Ionen, eine kritische Schwelle übersteigend, die Synthese von Stickoxid auslösen, das über cGMP die Inaktivierung von AMPA/K-Rezeptor-regulierten Ionenkanälen veranlaßt.

Was hat jedoch eine Hemmung der Purkinje-Zellen mit der konditionierten Auslösung des Lidschlags zu tun? Die Axone der Purkinje-Zellen vermitteln die Ausgänge aus der Kleinhirnrinde (Abb. 7.4); sie hemmen die Aktivität des Nucleus interpositus. Durch Hemmung der Purkinje-Zellen mittels assoziativer LTD wird jetzt der Interpositus auf CS-Signale über Brücken-kernneurone ansprechbar. Die CR bezogene Information des Nucleus interpositus aktiviert dann über den Nucleus ruber und motorische Kerne des Halsmarks den Lidschlag.

Fraglich ist, ob LTD der Purkinje-Zellen allein für die Lidschlagkonditionierung verantwortlich sind. Auch der Nucleus interpositus erhält gepaarte US- und CS-Signale. Die konditionierte Reaktion könnte daher auch auf assoziativen Langzeitpotenzierungen (LTP) von Neuronen des Interpositus beruhen. LTD und LTP wurden in Purkinje- bzw. Interpositus-Zellen nachgewiesen. An *pcd*-Mäusemutanten, bei denen die Purkinje-Zellen degeneriert waren (*pcd*, purkinje cell degenerate), konnte beobachtet werden, daß die Lidschlagkonditionierung stark reduziert war und nach zusätzlicher Ausschaltung des Nucleus interpositus sogar fehlte. Offenbar wird dieser Lernprozeß auf beide Strukturen (Purkinje- und Interpositus-Zellen) parallel verteilt.

Bei der Lidschlagkonditionierung sind auch die neurophysiologischen Grundlagen für das Blockierungs-Phänomen untersucht worden (vgl. Abschnitt: Klassische Konditionierung). Nach abgeschlossener Konditionierung (Ton \rightarrow CR) wird der untere Olivenkern vom Nucleus interpositus durch den Neurotransmitter GABA gehemmt (in Abb. 7.4 nicht eingetragen). Damit kann der US die Konditionierung auf einen weiteren CS (zum Beispiel Licht) nicht mehr unterstützen. Wurde jedoch die GABAerge Hemmung durch den GABA-Antagonisten Picrotoxin ausgeschaltet, dann setzte nach wiederholter CS-Komponentenpaarung {Ton/Licht, US} die Konditionierung auf Licht (\rightarrow CR) ein.

7.5 Gedächtnisfunktionen

Lernen umfaßt die Gewinnung und Speicherung von Informationen über sensorische bzw. motorische Ereignisse (Abb. 7.6). Das Gedächtnis erlaubt, auf solche gespeicherten Informationen zurückzugreifen. Bei der Informationsspeicherung (Gedächtnisbildung) unterscheidet man kurz- und langfristige Speicherungsphasen.

Arbeitsgedächtnis

Das ultrakurze Gedächtnis entspricht der Zeit, die erforderlich ist, um sich zum Beispiel ein 100 bis 200 Millisekunden gezeigtes Bild ikonenhaft einzuprägen. Das Kurzzeitgedächtnis dauert einige Sekunden bis zu einer Minute, vergleichbar unserer Fähigkeit, das Schlagen der Kirchturmglöken im Gedächtnis nachhallend rückzuzählen. Aufnahmekapazität und Dauer der kurzfristigen Speicherungen sind sehr begrenzt. Darin liegt jedoch ein Vorteil dieses Arbeits- oder Notizblockgedächtnisses. Es erlaubt, Informationen für den Augenblick «on-line» zu verwenden, etwa um sich ein paar Zahlen zu merken, bis sie notiert sind. Danach sind sie wieder schnell vergessen. Es wäre eher bela-

stend, wenn unser Langzeitgedächtnis mit solchen Einzelheiten überfrachtet wäre. Sollen jedoch Telefonnummern abrufbar sein, können wir sie uns durch Üben merken, das heißt in den Langzeitspeicher überführen, dessen Kapazität groß ist.

Das Arbeitsgedächtnis für Sprache hat zwei Aufgaben: *Notizblockfunktion* für eine begrenzte Anzahl von Wörtern und Zahlen und *Wiederholungsfunktion* für stummes Nachsprechen. Man merkt sich Wörter eher, wenn man sie stumm nachspricht. Wissenschaftler üben auf diese Weise ihre Vorträge, Schauspieler ihre Rollen, Politiker ihre Reden. PET-Untersuchungen an Versuchspersonen zeigen, daß die corticalen Sprachareale (Broca-Region, Area 44) während des stummen nachdenklichen Wiederholens von Wörtern aktiv sind, ebenso Teile des präfrontalen Cortex.

Kurzfristige Speicherung von Erregungen ist prinzipiell möglich in Neuronenschaltungen mit positiver Rückkopplung. Dabei erregen sich Neurone rückwirkend über Axonkollaterale an. Man spricht bei solchen kreisenden Erregungen von Nachhall-Effekten (s. auch Abschnitt: Informationsauswahl). Alternativ oder zusätzlich spielen verschiedene Prozesse synaptischer Plastizität eine Rolle (s. Kap. 7.3). Das Kurzzeit-

gedächtnis dient also dem *Aufrechterhalten* eines Erregungsmusters durch Wiederholung; es bildet eine Voraussetzung für das *Festlegen* in synaptischen Verknüpfungen und ermöglicht den *Zugriff* auf das in diesen Verknüpfungen langfristig niedergelegte Wissen. Es vermittelt zwischen Erinnerung und Handlung. Hierbei erfolgt die Signalverarbeitung im Verbund mit bestehenden Wissensstrukturen, d. h. wissensgestützt.

Wichtige Funktionen des Arbeitsgedächtnisses als Zwischenablage befinden sich im frontalen Cortex, der ja beim Menschen besonders groß ist (30% des Großhirns; bei der Katze nur 4% des Großhirns). PET-Studien an Menschen weisen darauf hin, daß der präfrontale Cortex beim Eingeben oder Abrufen von Zahlen vor allem links aktiv ist, beim Behalten dagegen hauptsächlich rechts. MRI-Analysen zeigen, daß die Arbeitsgedächtnisse für das räumliche Zuordnen von Objekten und für das Behalten von Gesichtern in verschiedenen Bereichen des Frontallappens vertreten sind, nämlich oberhalb und hinter der Brodmann Area 46 im frontalen Gyrus (s. Farbtafel IV, S. 41). Läsionen in solchen Bereichen führen zu Defiziten im Planen, Integrieren, Zielansteuern, Unterdrücken von Routinen, Problemlösen, aber auch im Verknüpfen von Gedächtnisinhalten und im Zusammenstellen von komplexen Handlungsabläufen. Betroffene Patienten sind daher nervös und wenig umgänglich.

Konsolidierungszeit

Die Überführung von Informationen in den Langzeitspeicher braucht gewisse Zeit. Während dieser Konsolidierungszeit ist die Speicherung labil, das heißt sie kann durch störende Reize oder traumatische Ereignisse unwiederbringlich gelöscht werden. Nach einem Auto-unfall kann alles vergessen werden, was kurze Zeit vor dem Zusammenprall stattgefunden hat. Der Schock führt zur *retrograden Amnesie*. Experimentell kann man an Ratten zeigen, daß ein Elektroschock etwa 25 sec nach einem Lernvorgang den Lernerfolg auslöscht. Eine Stunde nach dem Lernen hat der Schock auf das Behalten keinerlei Einfluß mehr, weil die Information bereits lange in den Langzeitspeicher überführt worden ist.

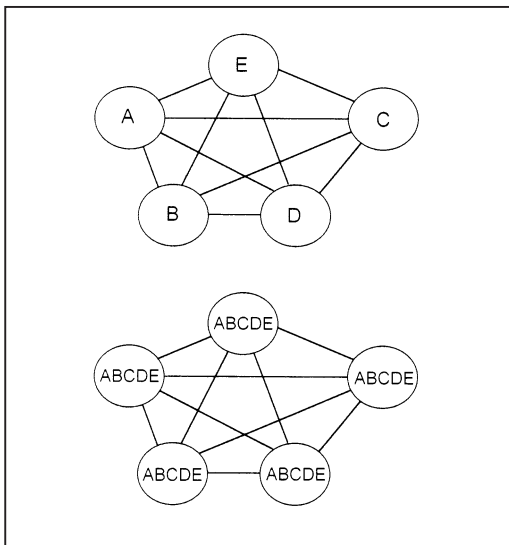


Abb. 7.6 Zwei Hypothesen zur Speicherung von Gedächtniseindrücken (A–E). Bei den weißen Kreisen handelt es sich um Neuronenpopulationen, die ihrerseits miteinander vernetzt sind

Die Untersuchungen an *Aplysia* weisen darauf hin, daß bereits ein aus drei Komponenten bestehender genetischer Schalter für den Kurzzeit/Langzeit-Transfer verantwortlich sein könnte für (vgl. Abb. 7.1C)

- *Initiierung*: Beseitigung der CREB2-Hemmung und Aktivierung von CREB1
- *Konsolidierung*: Anschalten von early-response CRE-Genen durch CREB1 sowie late-response CRE-Genen und Transkriptionen
- *Stabilisierung*: Bildung neuer synaptischer Verbindungen

Wichtig ist die Erkenntnis, daß Proteinsynthese weder im Kurzzeitgedächtnis noch im Langzeitgedächtnis erfolgt, sondern mit dem Übergang (Konsolidierung) vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis stattfindet.

Streß und Lernen

Von zunehmendem Interesse für die Gedächtnisforschung sind Prozesse, die an der Modulation der Informationsübertragung in das Langzeitgedächtnis beteiligt sind. Dazu gehören Hirnstrukturen, die die Aufmerksamkeit steigern. Streß und Lernen rücken bei dieser Betrachtung in den Vordergrund, womit allerdings nicht der häufig falsch verstandene «schädliche Lernstreß» gemeint ist. Lernsituationen sind

sinnvollerweise von Stressoren begleitet. Die in moderatem Ausmaß kurzfristig mobilisierten Streßhormone (Noradrenalin, Cortisol, Adrenocorticotropes Hormon ACTH) tragen zur Maximierung des Lernerfolgs bei und bauen damit gleichzeitig Streß ab.

Fraglich ist, auf welchem Wege in den Blutkreislauf geschüttetes Noradrenalin, das die Blut/Hirn-Schranke kaum durchquert, seine gedächtnisfördernde Wirkung entfaltet. Indirekte Effekte sind ebenfalls denkbar. So kann Noradrenalin in den Leberzellen Glukose aus Glykogen mobilisieren und hierdurch den Blutzuckerspiegel erhöhen. Bekanntlich bildet die Versorgung des Gehirns mit Glukose – dem «Treibstoff der Neurone» – beste Voraussetzungen für Gedächtnisfunktionen. Die Neurone des Hippocampus haben bekanntlich starken Glukosebedarf.

Informationsauswahl

Um in das Langzeitgedächtnis zu gelangen, kann Information einen Kurzzeitspeicher durchlaufen. Für bestimmte Funktionen im «online»-Betrieb kann Information auch aus dem Langzeitspeicher in einen Kurzzeitspeicher abgerufen werden.

Nicht alles, was den Kurzzeitspeicher an Informationen erreicht, wird jedoch im Langzeitspeicher festgelegt. Gäbe es die kontext- und motivationsabhängige Auswahl nicht, wäre der Langzeitspeicher hoffnungslos überfrachtet. Wichtige Vermittler zwischen Lang- und Kurzzeitgedächtnis sind die Amygdala und der Hippocampus. Nach dem Konzept der *Hippocampus-Auswahlschleife* kommunizieren Kurzzeit- und Langzeitspeicher miteinander über vernetzte Strukturen des Limbischen Systems (vgl. Abb. 7.7), dem sogenannten Papez-Kreis. Er erhält seine Antriebe aus Motivationssystemen (Hypothalamus, Amygdala, orbitaler Cortex).

An der Kurzzeitspeicherung sind bei Säugern die doppelläufigen Verbindungen zwischen dem Frontallappen und dem dorsomedialen Thalamus maßgeblich beteiligt. Hinweise auf solche thalamo-corticalen Erregungskreise geben pathologische Befunde am Menschen. Neurosen wie Platzangst, Waschzwang u. a. lassen sich zum Teil dadurch erklären, daß die Kurzzeitspeicher überwiegend mit dem patho-

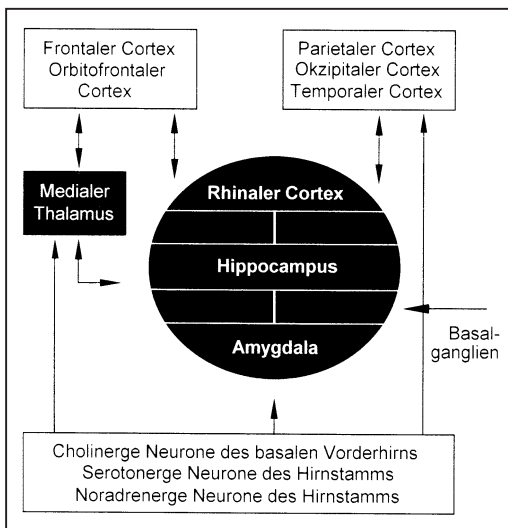


Abb. 7.7 Zusammenwirken von Hirnstrukturen für das deklarative Gedächtnis

logischen Erregungsmuster besetzt sind. Damit stehen sie für die Kommunikation mit Umwelt-ereignissen nur begrenzt zur Verfügung. Früher hat man versucht, Patienten durch operative Durchtrennung eines Teils dieser Bahnen von den pathologisch kreisenden Erregungen zu befreien, allerdings um einen sehr hohen Preis. Die Operierten lebten praktisch nur noch in der Gegenwart, denn der Informationsaustausch zwischen Kurz- und Langzeitspeicher war stark eingeschränkt oder sogar aufgehoben. Diese als «frontale Leukotomie» bezeichnete Hirnoperation wird aus verschiedenen Gründen nicht mehr angewandt.

Das *Korsakoff-Syndrom*, eine bei starken Alkoholikern mangels Vitamin B1 auftretende Amnesie, beruht auf Schädigung verschiedener Komponenten der Hippocampus-Auswahlschleife. Zudem ist der mediale Thalamus betroffen, aber auch der Frontallappen (vgl. Abb. 7.7). Als Folge lebt der Betroffene gewissermaßen in der Gegenwart. Neue Ereignisse werden nicht mehr langfristig gespeichert (anterograde Amnesie). Kaum mehr erinnert werden auch kurz zurückliegende Ereignisse (retrograde Amnesie). Demgegenüber ist Wissen abrufbar, das in der Vergangenheit vor der Krankheit erworben wurde. Die Konversation mit den Betroffenen beschränkt sich daher überwiegend auf Begebenheiten und Erinnerungen aus deren Jugendzeit.

Langzeitgedächtnis

Die Frage, wo Gedächtnisinhalte (Engramme) im Gehirn langfristig festgelegt werden, ist noch weitgehend ungeklärt. Offenbar wird die für die Lidschlagkonditionierung erforderliche Information im Kleinhirn gespeichert. In der Regel wird ein Gedächtniseindruck jedoch nicht einzeln in einer Hirnregion hinterlegt, sondern mehrfach «holographisch» an verschiedenen Orten. Dies erklärt, warum zum Beispiel bei Ratten nach experimentellen Läsionen der Großhirnrinde bestimmtes Lern- und Erinnerungsvermögen nicht ortsspezifisch ausfällt, sondern sich mit der Masse abgetragener Hirnsubstanz graduell verschlechtert (vgl. Abb. 7.6 unten). Dies schließt nicht aus, daß es funktionsspezifische Rindenareale gibt. Defekte in diesen Assoziationsfeldern führen unter anderem zum

Ausfall von Bedeutungszuordnungen. Auf entsprechende Defizite in der visuellen Wahrnehmung wurde bereits in Kapitel 3.6 eingegangen. Nähere Einzelheiten hierzu vgl. Kapitel 7.6.

Es gibt Beweise dafür, daß Information – die in verschiedenen Hirnbereichen niedergelegt ist – von einem Ort aus abgerufen werden kann. So hat man durch punktförmige elektrische Stimulation eines Assoziationsareals beim Affen einen Schmetterling «halluzinieren» können: Der Affe verfolgte ihn mit den Augen, griff nach ihm und öffnete danach ganz vorsichtig die Hand, um sich zu vergewissern, was er gefangen hat. Diese Episode hatte sich vor der Hirnstimulation tatsächlich genau so ereignet. Vor einem hirnochirurgischen Eingriff wird von einem jungen Patienten berichtet, daß bei ihm während punktförmiger elektrischer Stimulation eines akustischen Assoziationsfeldes Erinnerungsbilder geweckt wurden: «Ich höre gerade, wie meine Mutter mit meinem Bruder schimpft, weil er seinen Pullover wieder falsch herum angezogen hat». Diese Episode hatte sich tags zuvor abgespielt.

Festlegung von Gedächtnisinhalten in Neuronenschaltungen

Neurobiologische Befunde weisen darauf hin, daß Lerninhalte dauerhaft in Neuronenschaltungen in Form von Verknüpfungen gespeichert werden (s. Kap. 7.3). Vielleicht sind hierbei ähnliche funktionelle und strukturelle Prinzipien beteiligt wie bei der ontogenetischen Differenzierung des Gehirns (Kap. 2.2 und 2.6). Während des Lernens werden zunächst zahlreiche Synapsen in verschiedenen Bereichen des Gehirns funktionell beansprucht und verändert, gebahnt oder gehemmt (Kap. 7.3 und 7.4). Gedächtnisbildung setzt Umstrukturierung von Synapsen voraus. Während dieses Optimierungsprozesses finden selektive Reduktionen und Neuknüpfungen statt: Nur die effektivsten, durch Wiederholung (Übung) bewährten Signalwege repräsentieren den Inhalt.

Am Speichern bzw. Abrufen bestimmter Information scheinen Ensembles von vernetzten Neuronen beteiligt zu sein, wobei einzelne Neurone in verschiedene Ensembles eingebunden und damit an der Speicherung unterschied-

licher Informationen beteiligt sein können. Vielleicht sind verschiedene Ensembles auch für den gleichen Informationsinhalt zuständig. Jene Neurone, die einem Ensemble angehören, könnten sich von anderen dadurch unterscheiden, daß sie immer gleichzeitig aktiv bzw. aktivierbar sind. Diese Koinzidenz (ver)bindet sie. Fließen ihre synchronen Ausgänge auf ein nachgeschaltetes Neuron(ensystem) zusammen, dann haben die zugeordneten postsynaptischen Potentiale besonders hohe Amplituden. Im Cortex gibt es Neurone, die auf koinzidente Eingänge spezialisiert sind. Generell können *Koinzidenz-Detektorsysteme* unterschiedliche Funktionen haben: Bindung eines Gedächtnis-Ensembles, Bindung sensorischer Eingänge (Binokularität, vgl. Kap. 2.6) oder Bindung verhaltensauslösender Kommandos (Auslösesysteme, vgl. Kap. 3.4).

Biochemische Grundlagen

Während der Konsolidierungsphase ist die Proteinsynthese in den Amygdala und im Hippocampus von Ratten und Mäusen erhöht. Amnesie tritt auf, wenn während dieser Zeit Substanzen verabreicht werden (Actinomycin-D, Puromycin, Cyclohexamid, Anisomycin), die die Proteinsynthese hemmen. Bereits gespeicherte Information bleibt hiervon unberührt. Bei solchen Versuchen können Probleme der Interpretation auftreten, wenn die Proteinsynthese durch (toxische) Nebenwirkungen der Synthesblocker beeinflußt wird.

Für die Proteinsynthese ist folgende Signalkette denkbar:

- Neurotransmitter →
- Bindung an Rezeptor
- Aktivierung von G-Protein
- Aktivierung von Adenylatzyclase
- Vermittlung der Bildung von cAMP aus ATP
- Aktivierung von Proteinkinase, die ihrerseits Regulatorproteine der DNA phosphoryliert
- Transkription
- mRNA
- Translation
- Protein

Zweifellos wird die gespeicherte Information nicht – analog zur DNA – in einem Aminosäuresequenz-Code stecken. Proteine können bei der Gedächtnisbildung unterschiedliche Funktio-

nen erfüllen (vgl. Abb. 7.1C). Adressaten sind zum Beispiel Zelladhäsions- und Zellerkennungsproteine im Zusammenhang mit lernabhängiger Strukturplastizität von Synapsen:

- Selektive Aktivierung oder Inaktivierung von Rezeptoren an Synapsen
- Beeinflussung der Dichte der Rezeptoren
- Beeinflussung dendritischer und axonaler Verzweigungsmuster
- Kennzeichnung von Synapsen («memory code words») für Bahnungs- bzw. Hemmungsprozesse

Auch Ganglioside, die sich in allen Zellen befinden, werden im Zusammenhang mit Lernprozessen diskutiert. Sie bestehen aus Zuckermakromolekülen (Polysacchariden) und Fetten (Lipiden). Sie unterstützen Ionenkanäle und Ionenpumpen. In Gewebekulturen regen Ganglioside Neurone an, Fortsätze zu bilden und Reparaturen vorzunehmen. Glykosphingolipide sind möglicherweise wichtige Vermittler bei der Bildung von Gedächtnisspuren, indem sie dazu beitragen, daß die Rückkopplung zwischen prä- und postsynaptischen Neuronen verstärkt wird.

Scotophobin, Hypophysenhormone, Neurotransmitter

Von historischem Interesse sind Experimente zur Frage des Gedächtnis-Transfers, die an Plattwürmern, Fischen, Mäusen und Ratten durchgeführt wurden. Man hat Ratten mit Elektroschocks trainiert, dunkle Unterschlupfe – entgegen ihrer Präferenz – zu meiden. Nach Beherrschen dieser Vermeidungsaufgabe wurden Extrakte ihrer Gehirne naiven Ratten injiziert. Zwar zeigten die Empfängertiere danach nicht die Dunkelangst der Spendertiere, doch lernten sie die Vermeidungsaufgabe schneller. Die mutmaßliche Wirksubstanz – genannt Scotophobin – wurde isoliert und als Polypeptid beschrieben, das am 6. Trainingstag maximale Wirksamkeit entfalten sollte. Solche Polypeptide wirken jedoch nicht spezifisch, denn in Lerntests, die nichts mit Dunkelangst zu tun hatten, beschleunigte synthetisches Scotophobin ebenfalls den Lernprozeß.

Es ist bekannt, daß bestimmte Peptide assoziatives Lernverhalten von Ratten und Mäusen beschleunigen und das Vergessen verzögern können. Hierzu gehören Fragmente des Adre-

nocorticotropen Hormons ACTH, Vasopressin und das Melanozyten stimulierende Hormon alpha-MSH. ACTH-Fragmente haben für das Lernen folgende Wirkpräferenzen:

$$\text{ACTH}_{1-10} > \text{ACTH}_{11-24} < \text{ACTH}_{4-10}$$

Während die Wirkung von ACTH etwa sechs Stunden nach Verabreichung abklingt, kann die Wirkung von Lysin-Vasopressin nach einmaliger Injektion sogar einige Wochen anhalten. Auch diese Effekte sind bezüglich des Lerninhalts unspezifisch. Es wird vermutet, daß ACTH und alpha-MSH Lernprozesse verbessern, indem sie die sensorische Aufmerksamkeit erhöhen. Die genauen Wirkmechanismen sind jedoch noch wenig erforscht. In Gewebekulturen embryonaler Zellen stimulieren ACTH-Fragmente (zum Beispiel ACTH_{4-10}) das Auswachsen von Neuriten und die Entwicklung von Gliazellen. Nach Läsionen des peripheren Nervensystems erfüllen Melanocortine (alpha-MSH, ACTH) neuroprotektive Wirkungen bei der Regeneration.

Die Adenohypophyse und bestimmte Neurone des Hypothalamus aller bislang untersuchten Wirbeltiere produzieren Präopiomelanocortin (POMC-Peptid). Aus diesem entstehen durch Spaltung unter anderem ACTH_{1-39} , alpha-MSH (ACTH_{1-13}), β -Lipotropin, gamma-Lipotropin, β -Endorphin und Enkephalin. Sie alle gehören zu den Präopiomelanocortinen.

Es gibt auch Neuropeptide, die Lernprozesse negativ beeinflussen wie Angiotensin, Oxytocin und β -Endorphin. Von Endorphinen ist bekannt, daß sie zum Beispiel die lernfördernden Wirkungen von Dopamin durch Blockierung der postsynaptischen Rezeptoren einschränken. Noradrenalin, Serotonin und Dopamin können bei Langzeitpotenzierungen (LTP) modulatorisch wirken.

Bei der Alzheimerschen Krankheit degenerieren Neurone im basalen Telencephalon, die Acetylcholin als Neurotransmitter verwenden (vgl. Kap. 2.3). Aber auch die Glutamatproduktion ist bei dieser Krankheit fast um die Hälfte reduziert. Auf die Rolle von Glutamat wurde im Zusammenhang von LTP und LTD bereits ausführlich eingegangen (Kap. 7.4). Für Therapie Zwecke ist Glutamat jedoch problematisch, da seine Angriffspunkte vielfältig sind und es in höheren Dosen die LTP- und LTD-Prozesse irreversibel beeinträchtigen kann (vgl. auch Kap. 2.3).

7.6 Gedächtnissysteme

Beim Menschen unterscheidet man zwei große Gedächtnissysteme: Das *deklarative, explizite Gedächtnis* (für semantisches Wissen bzw. episodisches Wissen) und das *prozedurale, implizite Gedächtnis* (für motorische Fertigkeiten und Handlungsformen sowie Habituation und Sensibilisierung). Daneben gibt es eine Gedächtnisart – *Priming* –, die das Erinnern von Situationen durch unbewußt verarbeitete Reize erleichtert (Tab. 7.1). Alle können mehr oder weniger zusammenarbeiten. Das ist beim Sprechen der Fall: Das prozedurale Gedächtnis ist für die Abwicklung der Motorkoordinationen der Sprachmotorik verantwortlich, das semantische Gedächtnis für Sprache und Syntax, das episodische für die Einflechtung von Anekdoten und das Priming-System für das Einbeziehen

Tabelle 7.1 Gedächtnis des Menschen. (Nach Markowitsch 1996)

Gedächtnisform	Episodisch	Semantisch	Prozedural	Priming
Wissensform	Persönliches (autobiographisches) Wissen	Lexikalisches (Welt-) Wissen	Motorische Fertigkeiten	Erleichterung des Erinnerns
Gedächtnisinhalt	Deklarativ (explizit)		Nicht deklarativ (implizit)	
Einspeisung und Konsolidierung	Limbisches System	Limbisches System, Cerebraler Cortex	Basalganglien, Cerebellum	Cerebraler Cortex
Speicherung	Cerebraler Cortex (Assoziationsgebiete)	Cerebraler Cortex (Assoziationsgebiete)	Basalganglien, Cerebellum	Cerebraler Cortex (prim. und sek. Felder)
Abruf	Temporal-frontaler Cortex (rechts)	Temporal-frontaler Cortex (links)	Basalganglien, Cerebellum	Cerebraler Cortex

unbewußt verarbeiteter Informationen. Die Codierung der Inhalte erfolgt im impliziten Gedächtnis überwiegend in Richtung der Informationsverarbeitung «bottom-up»: Informationsgesteuerte Verarbeitung. Das explizite Gedächtnis erfaßt die Inhalte dagegen «top-down»: Konzeptionelle Reorganisation von Information.

Deklaratives Wissen

Das deklarative (explizite) Gedächtnis befaßt sich mit der Frage «gewußt was». Wir unterscheiden hier die semantische und die episodische Gedächtnisform. Das *semantische* (faktenbezogene) lexikalische Wissen umfaßt zum Beispiel den Wortschatz und die Wortbedeutung, die Bedeutung der Verkehrszeichen, die Kommandozeichen des Computers. Demgegenüber ist das *episodische* (ereignisbezogene), persönliche Wissen eher zeitbezogen. Einmal im Urlaub auf der Golden-Gate-Bridge spazierengegangen zu sein prägt sich als episodisches, auf die eigene Person zugeschnittenes Wissen ein. Daß die Golden-Gate-Bridge in San Francisco steht, gehört zum semantischen Wissen, dem Allgemeinwissen.

Das deklarative Gedächtnis profitiert von gerichteter Aufmerksamkeit und ist der bewußten Erinnerung zugänglich. Als Gedächtnisstützen für Einzeldaten können «Eiselsbrücken» dienen. Wir erinnern uns an einen Vorgang in einem Zusammenhang. Der assoziierte Kontext oder Teile davon können uns bei der Erinnerung behilflich sein. Wir merken uns ein Gesicht oder ein Bild an charakteristischen Merkmalen und deren Beziehung zueinander, der Konfiguration. Der Beziehungscharakter erlaubt den Zugriff zum Speicher. Für das Wiedererkennen genügen dann auch Teile der Konfiguration (*pars pro toto*). Diese Gedächtnisart ist phylogenetisch relativ jung. Sie tritt bei uns etwa mit 4 Jahren auf.

Abbildung 7.7 zeigt wichtige Strukturen und Verbindungen, die dem deklarativen Gedächtnis zugrundeliegen. Das *Limbische System* hat hier eine zentrale Stellung im Zusammenhang mit der Informationsauswahl sowie der Kurz- und Langzeitspeicherung unter den Aspekten der Objekterkennung (Rhinaler Cortex), der Raumorientierung (Hippocampus) und der emo-

tionalen Tönung (Amygdala). Verbindungen zum prozeduralen (impliziten) Gedächtnis bestehen über den Neocortex und die Basalganglien (vgl. Abb. 7.8).

Speichern und Abrufen von deklarativem Wissen

Die verschiedenen bildgebenden Verfahren (Kap. 1.2) machen es möglich, dem Gehirn einer Versuchsperson beim Nachdenken zuzuschauen. PET-Untersuchungen weisen darauf hin, daß episodisches Wissen überwiegend im linken präfrontalen Cortex gespeichert wird. Abgerufen wird es aus dem rechten Frontallappen und bestimmten Bereichen beider Schläfenlappen. Während des Erinnerns arbeiten beide zusammen. Dabei scheint der Frontallappen mehr für zeitliche und der Schläfenlappen mehr für räumliche Aspekte des episodischen Wissens zuständig zu sein. Große Bedeutung für die Abrufbarkeit hat der Fasciculus uncinatus, der Temporal- und Frontallappen miteinander verbindet. Allerdings liegen die Orte der Erinnerung nicht in diesen «Flaschenhälsen», die die Informationsspeicherung kanalisieren (vgl. auch Kap. 7.7).

Weitere Hinweise über die «Parzellierung» des Gedächtnisses geben Untersuchungen an Patienten mit Hirnläsionen. So bleibt nach Schädigung des Frontallappens das lexikalische Faktenwissen abrufbar, nicht jedoch das persönliche Erfahrungswissen. Der Betroffene kennt sich dann zum Beispiel in Autotypen bestens aus, weiß jedoch nicht, welchen Wagen er fuhr, als er eine Panne hatte. Episodisches Wissen setzt auch einen intakten Hippocampus voraus. PET-Studien an Probanden mit beidseitigen Läsionen in den Amygdala *oder* im Hippocampus sowie an Probanden mit Läsionen in den Amygdala *und* im Hippocampus weisen darauf hin, daß die Amygdala essentiell sind für die Assoziation sensorischer Signale mit Emotionen, während der Hippocampus erforderlich ist für die Beziehungen zwischen sensorischen Merkmalen.

Nach Defekten des rechten Temporallappens treten Defizite auf für nichtverbales Wissen. Hiervon ist das Wiedererkennen von Gesichtern oder geometrischer Figuren betroffen (vgl. Kap. 3.6). Linksseitige Läsionen führen zu De-

fiziten im verbalen Wissen. Das gilt zum Beispiel für die Zuordnung von Farben zu Objekten und das Benennen von Gegenständen (vgl. Kap. 3.6).

Bei älteren Menschen ist das deklarative Gedächtnis reduziert, kaum jedoch das prozedurale. Vergleichende PET-Untersuchungen an jungen und alten Menschen belegen, daß Gedächtnisdefizite älterer Probanden beim Wiedererkennen von Gesichtern auf Einschränkungen bei der Merkmalskodierung beruhen. Hierfür sind unter anderem die rechten präfrontalen und inferotemporalen Cortices verantwortlich.

Beim Korsakoff-Syndrom ist das deklarative Gedächtnis stark eingeschränkt (vgl. Abb. 7.7). Da der Hippocampus auch für das »geographische« Gedächtnis verantwortlich ist, geht dieses Syndrom mit einem Mangel an Ortskenntnis und Raumorientierung einher.

Ortsgedächtnis

Der Hippocampus ist für die Orientierung im Raum verantwortlich. Hier codieren verschiedene Ensembles von Neuronen bestimmte Orte, Wegrouten oder Positionen und speichern sie als kognitive Karten (vgl. Kap. 5.7). Orientierungsmangel tritt zum Beispiel ein, wenn eine unzutreffende kognitive Karte abgerufen wird. Das kann jedem einmal passieren. Das kann aber auch eine Frage des Alters sein. Auskunft über neuronale Korrelate geben Untersuchungen an Ratten.

Wenn man eine Ratte jüngerer bis mittleren Alters in eine strukturierte Umgebung setzt und von verschiedenen Hippocampus-Neuronen gleichzeitig ableitet, antworten diese in einem bestimmten Muster. Wird der Aufenthaltsort gewechselt und die Ratte nach einer Stunde wieder in ihre alte Umgebung zurückgesetzt, zeigen die Neurone normalerweise wieder das charakteristische Aktivitätsmuster. Vergleichende Untersuchungen an alten Tieren weisen jedoch häufig abweichende neuronale Aktivitätsmuster auf, was mit entsprechenden Mängeln im Orientierungsverhalten einhergeht.

Prozedurales Wissen

Im Gegensatz zum deklarativen Gedächtnis befaßt sich das prozedurale (implizite) Gedächtnis

mit der Frage »gewußt wie«. Prozedurales Wissen bezieht sich auf motorische Fertigkeiten, instrumentelle Konditionierungen, aber auch auf Reizgewöhnung oder Sensitisierung und auf klassische Konditionierungen wie den konditionierten Lidschlagreflex. Dieses Wissen ist dem bewußten Zugriff kaum zugänglich. Es ist einfach parat, wenn es gebraucht wird. Der Wissenserwerb kann allerdings das wiederholte Auftreten von Reiz- und Verhaltensereignissen sowie verhaltensmotivierte Übungen voraussetzen. Die Gedächtnisart ist phylogenetisch alt. Sie tritt bei uns bereits relativ früh nach der Geburt auf.

Vergleicht man ausgewachsene Schimpansen und zweijährige Kinder, die von einem Vorbild eine Fertigkeit lernen sollen, so fällt folgendes auf. Angenommen, ein Lehrer zeigt, wie man mit einem Hilfsmittel ein attraktives Objekt ergreifen kann. Affen ahnen dies durch Versuch und Irrtum nach. Sie merken sich dabei Teile der instrumentellen Technik, um sie vorteilhaft einzubauen. Kinder achten mehr auf die Arbeitsanweisungen des Lehrers. Sie planen dann ihr Vorgehen entsprechend dieser Anleitung und üben die Fertigkeit.

Abbildung 7.8 zeigt wichtige Strukturen und Verbindungen, die dem prozeduralen Gedächtnis

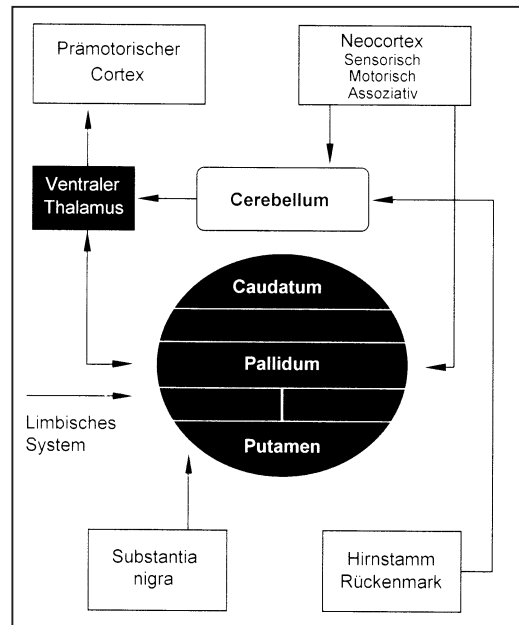


Abb. 7.8 Zusammenwirken von Hirnstrukturen für das prozedurale Gedächtnis

nis zugrundeliegen. Hier nehmen die *Basalganglien* eine zentrale Stellung ein. Sie erhalten Informationen aus dem Neocortex und der Substantia nigra und projizieren über den ventralen Thalamus in den präfrontalen Cortex. Nach Ausschaltung der Basalganglien ist das Erwerben motorischer Fähigkeiten sowie das assoziative Verknüpfen eines Reizes mit einer Reaktion stark eingeschränkt. Die dopaminergen Verbindungen von der Substantia nigra (Pars compacta) zu den Basalganglien spielen hierbei eine Rolle. Aber auch verschiedene Strukturen des Limbischen Systems sind als Verstärkerstrukturen für das prozedurale Gedächtnis erforderlich. Eine wichtige Funktion erfüllt auch das Cerebellum (vgl. Tab. 6.1). Bei Patienten mit Kleinhirnläsionen läßt sich zum Beispiel die Lidschlagkonditionierung nicht mehr herbeiführen (vgl. auch Kap. 7.4). Zusammenfassend kann man sagen, daß unter den subcorticalen Strukturen der Hippocampus für räumliche, kontextabhängige und episodische Erinnerungen zuständig ist, die Amygdala für emotionale Erinnerungen, das Striatum für senso-motorisches Lernen und das Cerebellum für räumlich-zeitliche Präzisionsfertigkeiten.

PET-Untersuchungen am Menschen zeigen, daß bei Lernaufgaben, die das prozedurale Gedächtnis fordern, Bereiche des motorischen Cortex und des ventralen Thalamus angesprochen werden. Bei der Ausführung sind dagegen vor allem der motorische Cortex, die Basalganglien und das Cerebellum aktiv. Wurde eine prozedurale Aufgabe nacheinander mit einer deklarativen (episodischen) kombiniert, war der Übergang von der einen zur anderen Aufgabe mit einer entsprechenden Änderung der Hirnaktivität verbunden.

Während beim Korsakoff-Patienten ein Zugriff zum deklarativen Wissen stark eingeschränkt ist, bleibt das prozedurale Können weitgehend unbeeinflusst. Bei Alzheimer-Patienten ist ebenfalls vor allem das deklarative und weniger das prozedurale Gedächtnis reduziert.

Gedächtnis und Aufmerksamkeit

Wie bereits erwähnt, besteht ein wichtiger Unterschied zwischen deklarativem (expliziten) und nicht-deklarativem (impliziten) Wissen

darin, daß wir uns des einen bewußt sind und des anderen nicht. Amnesie-Patienten mit Läsionen im medialen temporalen Cortex und im Hippocampus können implizites Wissen erwerben und abrufen, nicht jedoch explizites Wissen.

Es wurde ein Test ausgearbeitet, mit dem sich implizite und explizite Gedächtnissysteme unter dem Aspekt der bewußten Wahrnehmung quantitativ untersuchen lassen, und zwar am Beispiel der Lidschlag-Konditionierung. Wie in Kapitel 7.4 näher ausgeführt, tritt diese Klassische Konditionierung je nach CS-US Paarung in zwei Formen auf, als Verzögerungs-Konditionierung VK oder Spur-Konditionierung SK. Es zeigt sich, daß Amnesie-Patienten VK erwerben, überraschenderweise jedoch nicht SK. Die Vermutung, daß SK das implizite Gedächtnis und VK das explizite Gedächtnis beansprucht, zeigte sich in Untersuchungen an gesunden Probanden. Sie erwarben VK jederzeit schnell, SK jedoch nur dann, wenn sie der Reizsituation Aufmerksamkeit schenkten. Das explizite Gedächtnis setzt bekanntlich Aufmerksamkeit und einen intakten Hippocampus voraus. Kaninchen mit defektem Hippocampus können VK, jedoch nicht SK erwerben. Beide Konditionierungen laufen zwar über das Cerebellum, SK beansprucht jedoch zusätzlich den Hippocampus und Neocortex.

7.7 Denken mit zwei Hirnhälften

Der Psychologe Karl Lashley prägte den Begriff der Äquipotentialität. Er verstand darunter die Austauschbarkeit von weit über den Cortex verteilten Hirnfunktionen (vgl. Abb. 7.6). Hierzu gehören die «Software»-Module des frontalen Cortex. Demgegenüber gibt es Regionen für spezielle Funktionen. Diese sind mehr oder weniger scharf abgegrenzt. Dazu gehören die primären sensorischen und motorischen Areale sowie die Sprach- und Schreibareale. Innerhalb dieser ist die Leitungs- und Kommunikationsgeschwindigkeit maximiert, was sich entscheidend auf die Informationsverarbeitung auswirkt. Beim Lernen und Denken übernehmen die weniger ortsfesten Software-Module möglicherweise die Kontrolle über diese schnellen

lokalen *Minisaltkreise* («local circuits»). Darüber hinaus besteht ein gewisses Maß an Arbeitsteilung zwischen beiden Cortexhälften.

Lateralität von Hirnfunktionen im Tierreich

Alle Hirnregionen sind in beiden Hirnhälften vorhanden. Für bestimmte Funktionen können sie jedoch unterschiedlich stark differenziert sein. Wir sprechen dann von Lateralisierung.

Bei männlichen Singvögeln sind die Gesang produzierenden und verarbeitenden Regionen im linken Vorderhirn dominant. Bei den Weibchen sind diese deutlich schwächer ausgeprägt. Arbeitsteilung zwischen beiden Hirnhälften besteht offenbar auch hinsichtlich der Analyse visueller Reizmerkmale (Größe, Form, Farbe, Kontrast) einerseits und der Kategoriebildung andererseits. Da die meisten Vögel eine totale Sehnervkreuzung besitzen, stellt sich die Frage, inwieweit sie mit einem Auge bevorzugt analysieren und mit dem anderen hauptsächlich kategorisieren. Allerdings können beide Hirnhälften über Querverbindungen (Kommissuren) miteinander kommunizieren.

Fakultative Lateralisierung besteht im Gehirn der Vögel während des Schlafs. Sie schlafen jeweils mit einer Vorderhirnhälfte abwechselnd (vgl. Kap. 5.7). «Einseitiger Schlaf» erscheint vor allem bei Zugvögeln sinnvoll, die über dem Meer non-stop fliegen. Ähnlichen Zwängen sind Fische ausgesetzt, die ununterbrochen aktiv sind, zum Beispiel Haie. Einseitigen Schlaf zeigen aber auch Meeressäuger, die in gewissen Zeitabständen zum Luftholen auftauchen müssen.

Bei Amphibien, Reptilien, Vögeln, Nagern und Affen gibt es individuelle Bevorzugungen der rechten oder linken Extremitäten, allerdings gleicht sich die Häufigkeit über eine Population verteilt aus. Von Ratten wurde kürzlich berichtet, daß sie somatosensorische Lateralisierung zeigen. Wenn man ihre Vibrissen (Schnurrhaare) durch örtliche Betäubung auf der linken bzw. rechten Seite ausschaltet, dann machen sie bei taktiler Orientierung mit den rechtsseitigen Vibrissen weniger Fehler als mit den linksseitigen. Das weist auf Dominanz ihres linken sensorischen Cortex hin. Wird dieser betäubt, haben die Tiere mit beiderseits intakten Vibrissen größere Orientierungsprobleme als nach Betäubung des rechten sensorischen

Cortex. Die cerebrale Linksdominanz kommt auch in Lerntests zum Ausdruck.

Im folgenden werden die beiden Großhirnhemisphären des Menschen unter funktionellen Aspekten näher betrachtet.

Arbeitsteilung beider Hemisphären beim Menschen

Alle sensorischen Bereiche der linken Körperoberfläche sind in der rechten Cortexhälfte topographisch vertreten (vgl. Abb. 2.18). Für die Muskulatur der linken Körperhälfte ist ein benachbarter Bereich des rechten Cortex zuständig. Entsprechende Zuordnungen bestehen zwischen rechter Körperseite und linker Cortexhälfte. Bezogen auf die Augen erhält der linke Cortex binokulare Informationen des rechten Gesichtsfeldes. Entsprechendes gilt für das linke binokulare Gesichtsfeld. Soweit liegt Symmetrie vor.

Zwischen beiden Cortexhälften herrscht jedoch für bestimmte Fähigkeiten und Fertigkeiten Führungsanspruch bzw. Arbeitsteilung. Das wird besonders deutlich bei der Geschicklichkeit unserer Hände. Die meisten Menschen sind Rechtshänder. Dabei ist die linke Cortexhälfte führend. Verschiedene Hinweise sprechen dafür, daß sich die linke Cortexhälfte von der rechten in der Strategie der Informationsverarbeitung schwerpunktmäßig unterscheidet (Tab. 7.2)

- die linke Hälfte zeichnet sich durch formal logisches, analytisches Denken aus; sie ist zuständig für Ordnen, Zuordnen und Problemlösen
- die rechte Hälfte hat eher eine bildhafte, räumliche Vorstellung von der Umwelt; sie arbeitet ganzheitlich, emotional und schöpferisch

Überspitzt formuliert, macht die rechte Cortexhälfte für einen Hausbau den individuellen Entwurf (Architektur, Bauzeichnungen etc.), die linke sorgt dafür, daß dieser realisiert wird (Statik, Logistik etc.).

Solche Unterschiede kommen zum Ausdruck, wenn man in PET-Studien Probanden beim Nachdenken «zusieht». Bei der Beschäftigung mit episodischem (persönlichen) Wissen ist die rechte Hirnhälfte stärker aktiv, bei der Beschäftigung mit semantischem (lexikalischen) Wissen dagegen mehr die linke. Sollten Probanden über eigene Erlebnisse intensiv nachdenken,

Tabelle 7.2 Schwerpunktmäßige Lateralisation von Fähigkeiten im Großhirn von Rechtshändern. (Nach Kolb und Whishaw 1996)

Aufgabe	Dominanz der linken Hemisphäre	Dominanz der rechten Hemisphäre
Auditorisch	Sprachverständnis Sprachproduktion Morsecodes	Musikalität, Melodienerkennen, Singen, Instrument spielen, Akkorde, emotionale Laute
Sprachlich	Sprechen	Klang der Stimme
Visuell	Buchstaben, Wörter	Muster, Konfigurationen, Gesichter
Graphisch	Schreiben, Lesen	Zeichnen, Malen
Taktil	Taktile Sequenzen analysieren	Taktilen Erkennen von Formen Blindenschrift lesen
Postulierte kognitive Fähigkeiten	Verbales Gedächtnis Mathematik (Algebra) Taktik rational analytisch	Nichtverbales Gedächtnis Mathematik (Geometrie) Strategie emotional synthetisch

war der rechte mittlere Schläfenlappen, der Hippocampus und die Amygdala sowie der Cortex cinguli, das Cerebellum und der präfrontale Cortex besonders aktiv. Beim Nachdenken über Zeitungsmeldungen wurde vorwiegend die linke Cortexhälfte beansprucht.

Sensorische Tests

Verschiedene sensorische Tests an rechtshändigen gesunden Probanden geben Aufschlüsse über corticale Lateralisierungsgrade. Die Ergebnisse solcher Tests stimmen mit neurologischen Untersuchungen im Prinzip überein (vgl. hierzu Tab. 7.2 und 7.3).

Während des *tachistoskopischen Sehtests* fixiert die Versuchsperson mit starren Augen im frontalen binokularen Gesichtsfeld einen Punkt. Links bzw. rechts daneben wird ein Bild 50 ms lang projiziert. Die Sehnervfasern jedes Auges verlaufen teils gekreuzt, teils ungekreuzt, wobei das linke beidäugige Gesichtsfeld in der rechten und das rechte beidäugige Gesichtsfeld in der linken Hemisphäre abgebildet wird. Im rechten Gesichtsfeld werden Buchstaben und Wörter besser erkannt, im linken dagegen Gesichter und räumliche Darstellungen.

Im *dichotischen Hörtest* werden über Kopfhörer Zahlenpaare, Wörter oder Melodien gleichzeitig geboten. Die Hörbahn jedes Ohrs verläuft teils gekreuzt, teils ungekreuzt. In jeder Hemisphäre dominieren jedoch die Eingänge des

gegenüberliegenden Ohrs. Es zeigt sich, daß dem rechten Ohr gebotene Wörter, Zahlen oder Zahlenpaare genauer verstanden werden. In der Wahrnehmung von Melodien scheint das linke Ohr besser zu sein.

Das Hautsinnes-System verläuft total gekreuzt, das heißt die linke Cortexhälfte empfängt Berührungsinformationen von der rechten Hand und die rechte Hälfte von der linken Hand. Im *dichaptischen Berührungstest* erhält die Versuchsperson in jede Hand ein anderes Objekt, das sie mit verbundenen Augen taktil beschreiben und identifizieren soll. Die linke Hand ist im Vorteil, wenn geometrische und räumliche Formen (Winkel, Kreise, Ellipsen etc.) erkannt oder mit sichtbaren Gegenständen verglichen werden sollen. Die rechte Hand zeigt sich überlegen, wenn es zum Beispiel darum geht, über die Fingerkuppen verlaufende taktile Sequenzen zu analysieren.

Koordinierender Balken

Beide Cortexhälften ergänzen sich in ihrer Denkweise, vorausgesetzt, sie können sich verständigen. Dies ermöglicht ein dicker Faserstrang, der als Kommissur (Balken) beide Cortexhälften verbindet, das Corpus callosum. Näheres hierüber weiß man von epileptischen Patienten. Ihre krampfartigen Anfälle beruhen auf extremer Erregung von Neuronen, deren Axone im Balken verlaufen.

Tabelle 7.3 Sprachaktivitäten in beiden Großhirnhemisphären. (Nach Kolb und Whishaw 1996)

Sprachfunktion	linke Hemisphäre	rechte Hemisphäre
<i>Semantisch:</i>		
Worterkennung	■	■
Wortbedeutung	■ ■	■
visuelle Bedeutung	■	■ ■
<i>Syntaktisch:</i>		
Wortsequenzen	■ ■	
Beziehungen	■ ■	
Grammatik	■ ■	
<i>Prosodisch:</i>		
Rhythmus	■ ■	
Klangfarbe	■	■ ■
Melodie		■ ■

Epileptische Anfälle finden dann statt, wenn zahlreiche Neurone gleichzeitig aktiv sind. Synchroner Zellaktivitäten bilden normalerweise die Voraussetzung für verschiedene Funktionen. Beim epileptischen Anfall jedoch überschießt die Aktivität das Normalmaß zur falschen Zeit am falschen Ort. Man kann das Phänomen mit einer Gruppe von Menschen vergleichen, die gemeinsam über eine Brücke gehen. Das ist unproblematisch, solange nur einige im Gleichschritt gehen. Marschieren jedoch alle plötzlich wie eine Truppe Soldaten, dann droht die Brücke, durch die erzeugten Schwingungen (Resonanz) einzustürzen (Resonanzkatastrophe).

Früher hat man bei epileptischen Patienten versucht, das Leiden durch operative Durchtrennung des Balkens zu lindern. Heute wird diese «Split-Brain»-Operation mangels ausreichender therapeutischer Aussichten in dieser Form nicht mehr durchgeführt. Das Verhalten von «Split-Brain»-Patienten machte Neurologen erstmals auf die Lateralisierung der Cortexhälften aufmerksam und wies auf die koordinierende Funktion des Balkens hin. Während die Intelligenz der Patienten von der Balkendurchtrennung unbeeinträchtigt bleibt, treten in bestimmten Verhaltenssituationen gewisse Probleme auf. Zum Beispiel kann beim Ankleiden zur Gartenarbeit die rechte Hand zweckmäßig nach den Gummistiefeln greifen, während die linke Hand beharrlich darauf besteht, den kürzlich gekauften schönen Tennisschuh zu wählen. Der Kampf der Ansichten, den hier gewissermaßen beide Hände austragen, wird bei intaktem Balken zwischen beiden Cortexhälften entschieden, so daß das Ergebnis einvernehmlich ausgeführt werden kann. Ähnliche Probleme gibt es bei Split-Brain-Patienten

in der visuellen Wahrnehmung. Im linken Gesichtsfeld kann sich der Patient am Bild einer Landschaft erfreuen, die Einzelheiten jedoch nicht benennen und in einen logischen Zusammenhang bringen, was im rechten Gesichtsfeld ohne weiteres möglich ist. Dieses Problem besteht nicht mehr, wenn der Patient seine Augen bewegt und damit für beide Hirnhälften gleiche Informationen verfügbar sind. Entsprechendes gilt für den Tastsinn. Bei geschlossenen Augen kann der Patient ein Objekt mit der rechten Hand ertasten und benennen. Mit der linken Hand kann er ein Objekt durch Tasten zwar erkennen und zwischen anderen auswählen, jedoch nicht benennen.

Sprechen, Schreiben und Verstehen

Wesentliche Voraussetzungen für Denkprozesse, wie sie nur beim Menschen möglich sind, stehen im Zusammenhang mit Sprache und Sprachverständnis sowie Schreiben und Lesen. Diese Fähigkeiten und Fertigkeiten dienen der Verständigung, der Erkenntnisgewinnung, der Wissensvermehrung und der Überlieferung. Es sind die Motoren und Gestalter der verschiedenen Kulturen und Gesellschaftsstrukturen.

Das Dominieren der linken Hemisphäre im analytischen, verbalen Denken hängt mit der linksseitigen Ausprägung der Sprachareale im *Planum temporale* zusammen. Die Programmierung für die am Sprechakt beteiligten Muskeln erfolgt in der Broca-Region (Areae 44 und 45). Hier werden sprachliche Äußerungen geplant

und grammatische Strukturierungen festgelegt. Es ist eine dem Motocortex vorgeschaltete prämotorische Instanz. Die Verarbeitung von Hörinformation erfolgt in anderen Cortexarealen. Während im primären und sekundären auditorischen Cortex (Areae 41, 42) Töne, Melodien, Stimmen und bestimmte Geräusche analysiert werden, ist die angeschlossene Wernicke-Region für das Sprachverständnis zuständig (Abb. 7.9). PET-Studien zeigen, daß Wernicke für Lautstellungen (Phoneme) und Wörter, nicht dagegen für einfache Töne und Vokale sensitiv ist. Phoneme setzen sich aus verschiedenen Merkmalen zusammen, zum Beispiel der Artikulationsstelle und der Stimmhaftigkeit. In der Wernicke-Region findet die Phonemerkennung durch Merkmalsanalyse statt.

Unter *Phonem* versteht man in der Linguistik das lautliche Segment, das zur Unterscheidung nächstgrößerer Einheiten (Wörter) dient. *Graphem* ist die kleinste bedeutungsunterscheidende Einheit in einem Schriftsystem, die ein Phonem bzw. eine Phonemfolge repräsentiert (unter Umständen ein Buchstabe). Ein Graphem ist keineswegs immer die Entsprechung eines Phonems. Beispiele: das Phonem /e:/ erscheint in «sehr» in der Graphemfolge <eh> und in «Meer» in der Graphemfolge <ee>; die Graphemfolge <sch> besteht im Deutschen aus drei Graphemen <s>, <c> und <h>.

Sprechen, Hören und Verstehen sowie Schreiben und Lesen hängen beim Denken eng zusammen und sind entsprechend zentralnervös verknüpft. Interessanterweise werden beim sprachlichen Benennen von Eigenschaften oder von Aktionen jene Cortexareale mitaktiviert, die für deren Analyse und Strukturierung zuständig sind. PET-Studien zeigen, daß beim Sprechen von Wörtern, die auf Farben bezogen sind (rot, grün, etc.), solche Bereiche mit aktiviert werden, die im corticalen Areal V4 für Farbwahrnehmung liegen. Wörter, die sich auf Aktionen beziehen (greifen, zeigen, etc.), aktivieren dagegen Regionen, die für lokalisatorische Greifbewegungen zuständig sind (vgl. Kap. 3.6).

Wir wollen uns jetzt der Frage zuwenden, wie ein geschriebenes Wort in Sprache übersetzt wird. Das Wortmuster wird zunächst von der Netzhaut über das Corpus geniculatum laterale (CGL) an den visuellen Cortex V1-V3 (Areae 17, 18, 19) geleitet und analysiert (vgl. Kap. 3.5). Von dort aus bestehen Verbindungen zum Gyrus angularis (Area 39), der das Wort seiner

Bedeutung zuordnet. PET-Studien zeigen beim Lesen von Wörtern oder Pseudowörtern starke Aktivierung im Gyrus angularis, nicht dagegen im primären visuellen Cortex, was auf eine hierarchische Codierung hinweist: Ebene 1: Analyse visueller Stimuli als Objekte; Ebene 2: Analyse des geschriebenen Wortes und Erfassung bekannter Worte als Ganzes. Sodann übersetzt die Wernicke-Region das geschriebene Wort in das gesprochene Wort. Hier bestehen Verbindungen zur Broca-Region, die das motorische Programm für die Aussprache wählt. Daraufhin wird über Motocortex und subcorticale Strukturen die Sprachmotorik abgewickelt. Wir fassen schematisch vereinfachend zusammen:

Geschriebenes Wort → Retina
 → CGL → Cortex V1-V3 (Areae 17-19)
 → Gyrus angularis (Area 39)
 → Wernicke (Area 22) →
Lesen
 → Wernicke (Area 22)
 → Broca (Areae 44, 45)
 → Motocortex → Hirnstamm →
 [→ Kehlkopf, Zunge, Mund →]
Sprechen

Diese Hypothese geht allerdings von der Annahme aus, daß das Verständnis geschriebener Wörter davon abhängt, ob deren lautliche Form im sensorischen Sprachzentrum (Wernicke-Re-

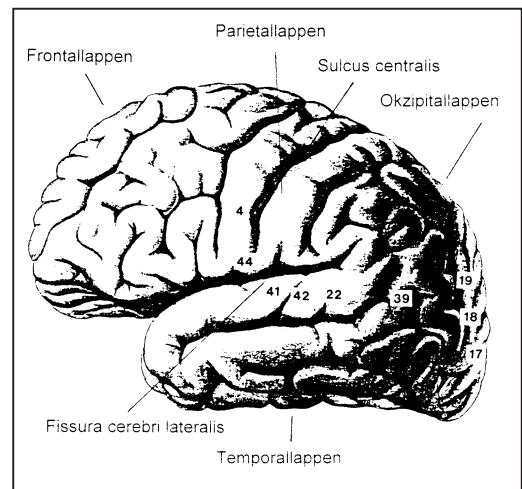


Abb. 7.9 Gehirn des Menschen in Seitenansicht. Areale (nach Brodmann) sind eingetragen, die für Schreiben, Lesen und Sprechen verantwortlich sind. 4, motorischer Cortex; 17-19 (V1-V3), visueller Cortex; 22, Wernicke-Region; 39, Gyrus angularis; 41, 42 Hörareale; 44, Broca-Region

gion) wachgerufen werden kann. PET-Studien zeigen jedoch, daß die Area 22 während des Lesens nicht (besonders) aktiv ist. Offenbar besteht beim Lesen und Sprechen eine direkte Leitung von Area 39 nach Broca 44. Aber auch die Broca-Region ist nicht immer aktiv, wenn gesprochen wird. Während eine Versuchsperson auf eine Frage antwortet, zeigen PET-Analysen in ihrer Broca-Region erhöhte Durchblutung (links höher als rechts), nicht jedoch, wenn sie dieselben Worte automatisch ständig wiederholt. Beim Sprechen sind der primäre Motocortex, der supplementär-motorische Cortex sowie Bereiche des Cerebellum aktiv. Die Broca-Region tritt nur dann in Aktion, wenn Sätze entworfen werden, also zum Beispiel zu einem Substantiv (Kartoffel) das passende Verb (schälen) gesucht wird. Broca dient der Sprachplanung. Beim oberflächlichen Wiederholen und Nachsprechen, bei Sprechhülsen und leeren Worten ist Broca inaktiv. Diese PET-Studien eröffnen damit einen überraschenden Befund. Ist die Broca-Region nicht aktiv, scheinen wir zu sprechen ohne zu denken, etwa: «Woher kann ich wissen, was ich meine, bevor ich höre, was ich sage?»

Soll ein gesprochenes Wort aufgeschrieben werden, dann wird entsprechende akustische Information über das subcorticale Hörsystem an die corticalen Hörareale 41 und 42 zur Analyse geleitet. Von dort aus bestehen Verbindungen zur Wernicke-Region, die Gesprochenes in Geschriebenes übersetzt. Verbindungen bestehen zum Gyrus circumflexus (nahe dem Gyrus angularis, Area 39), der das entsprechende Schreibprogramm auswählt. Daraufhin wird über Motocortex und subcorticale Strukturen die Schreibmotorik in Gang gesetzt:

Gesprochenes Wort → Areae 41, 42
 → Wernicke (Area 22) →
Hören und Verstehen
 → Gyrus circumflexus →
 → Motocortex [→ Hand →]
Schreiben

Man geht heute davon aus, daß Broca und Wernicke bei der Produktion und Perzeption von Sprache zusammenwirken. Beide sind durch direkte corticale Bahnen (Fasciculus arcuatus) und indirekte Wege über subcorticale Strukturen (Thalamus, Cerebellum) miteinander verbunden. Sie arbeiten beim Sprechen parallel im Zu-

sammenhang mit expliziten (cortical) bzw. impliziten (subcortical) Lernformen. Die Schaltkreise sind variabel und flexibel.

Sprache und Begriffe sind im Gehirn unterschiedlich vertreten. Sprachprozesse reifen auch nicht dort wo begriffliche Prozesse reifen. Das Gehirn verarbeitet Sprache interaktiv in einem strukturell gegliederten, vermutlich aus drei Komponenten bestehenden System. Komponente 1 ist ein in beiden Cortexhemisphären ausgebildetes Netzwerk, das zwischen Umwelt und entsprechender sensorischer Begriffswelt vermittelt, zum Beispiel Areal V4 (für *Farben*), V5 (für *Bewegungen*), posteriorer parietaler Cortex (für *Zeigen*). Bei Komponente 2 handelt es sich um die lateralisierten Sprachareale Wernicke und Broca. Vom Gehirn aktiviert, stellen sie Wortformen und Sätze bereit; von außen durch Wort oder Schrift angesprochen führen sie entsprechende analytische und synthetische Verarbeitungsschritte durch. Komponente 3 ist eine Mediatorstruktur, die zwischen den begriffsverarbeitenden Systemen und den Spracharealen vermittelt, was gerichtete Aufmerksamkeit voraussetzt: Der vordere und mittlere linke Temporallappen dient dem Aufrufen von Substantiven, der linke Frontal- und Scheitellappen nahe des Broca-Areals dem Aufrufen von Verben, Präpositionen, Pronomen und Konjunktionen. Das System kann also Begriffe aufrufen und Wortformen bereitstellen. Während des *Sprechens* werden Wernicke und Broca von der Vermittlerstruktur überwacht. Beim *Verstehen* kontrollieren Broca und Wernicke die Vermittlerstruktur, die den Zugriff auf Wortbedeutungen (Begriffe) hat.

Fällt eine Struktur der Komponente 1 aus, zum Beispiel das Areal V4, dann können sich die Betroffenen Farben begrifflich nicht vorstellen, die Welt erscheint grau. Nach Schädigung der Komponente 2 ist der Zugang zu Begriffen offen, allein die korrekte Wortform fehlt (zum Beispiel «blot» anstelle von «rot»). Nach Schädigung der Komponente 3 werden Farben und Bezeichnungen korrekt gewählt. Allerdings wird die Beziehung verbal sprachlich verwechselt (blau anstelle von rot), jedoch nicht a verbal, denn die Betroffenen legen korrekt ein rotes Farbplättchen neben die Farbe Rot.

Sprachareale für Fremdspracherwerb

Stimulationen von Nervenzellen der freigelegten Großhirnrinde am Menschen (Tests, die Hirnoperationen vorausgehen) zeigen, daß bei der Sprache verschiedene Bereiche mitwirken, insgesamt eine Fläche von 2 bis 3 cm². Profitieren Mutter- und Fremdsprache von denselben corticalen Spracharealen? Studien an kanadischen Probanden, die als Muttersprache Englisch und als Zweitsprache Französisch seit ihrer Kindheit fließend beherrschten, ergaben ein unerwartetes Bild. Im Cortex liegen die Vermittlerstrukturen für Mutter- und Fremdspra-

che nicht alle am selben Ort. Elektrische Reizungen eines Ortes im linken Temporallappen können den Aufruf der Muttersprache hemmen, nicht jedoch für die Fremdsprache, und umgekehrt. Darüber hinaus erfordert Zweitspracherwerb offenbar Extrakapazität. Dieser zusätzliche Bedarf wird durch subcorticale Strukturen gedeckt, die am prozeduralen (motorischen) Gedächtnis beteiligt sind (vgl. Abb. 7.8). PET-Studien zeigten, daß bei der Zweitsprache zusätzlich das Putamen der Basalganglien aktiviert war.

Legasthenie

Hören und Lesen sind integrative Prozesse, die im allgemeinen an das Zusammenfließen von Informationen aus parallelen Verarbeitungsströmen gebunden sind. Die Tatsache, daß Sprache sequentiellen Charakter hat, setzt zusätzlich serielle Verarbeitung in Kombination mit einem Arbeitsgedächtnis für Phoneme voraus. Auch bei der Schrift werden Grapheme nicht wie Teile eines Bildes gleichzeitig als räumliches Muster, sondern eher in Ketten wahrgenommen. Bekannte Wörter können als Ganzes erfaßt werden. Die linken Sprachareale sind nicht nur für die Identifikation der Phoneme, die Planung sprachlicher Äußerung und die sprachgrammatische Strukturierung zuständig, sondern auch für die zeitliche Feinauflösung (Sequenzierung). Vergleicht man sprechen lernende Menschenbabies und singen lernende Singvogelkükü, so zeigen sich überraschende Gemeinsamkeiten. Beide lernen zunächst generelle Vokale und Konsonanten bzw. Silben, die für die eigene Sprache bzw. den Gesang typisch sind, bevor sich das sequentielle Sprechen bzw. Singen herauskristallisiert.

Legasthenie, eine bei Menschen auftretende Lese/Schreibschwäche, äußert sich vor allem in der Verwechslung und Umstellung einzelner Buchstaben oder ganzer Wortteile. Dies beruht vermutlich auf Störungen der zeitlichen Auflösung und Segmentierung der Sprache, verbunden mit Problemen bei der Übersetzung von Sprache in Schrift. Hinzu kommt eine Empfindlichkeit gegenüber Störgeräuschen und die damit einhergehende Schwierigkeit, aus dem akustischen Rauschen Einzelsignale herauszufiltern (Party-Effekt). PET-Studien weisen darauf hin,

daß unter den Rechtshändern das linke Planum temporale der Sprachareale bei Legasthenikern häufig kleiner ist als bei Nichtlegasthenikern. Eine eindeutige Korrelation besteht nach diesen Untersuchungen jedoch nicht.

Man vermutet, daß bei Legasthenikern das Hören und Verstehen beeinträchtigt ist. Dies beruht nicht auf einer Anhebung der Hörschwelle. Häufig sind hierfür Störungen der Sprachperzeption während der frühkindlichen Entwicklung verantwortlich. Das Problem besteht in der Verarbeitung schneller akustischer Signalwechsel der gesprochenen Sprache durch die corticalen Sprachareale. Möglicherweise ist bei Kindern mit Sprachentwicklungsstörungen die Fähigkeit zur sequenziellen akustischen Verarbeitung schwächer ausgeprägt. Es hat sich nämlich herausgestellt, daß diese Kinder einem Gespräch problemlos folgen können, wenn Sprachlaute im Sprachlabor Computer-gestützt verlängert werden.

Ausfälle in den Spracharealen

Nach Schädigung der Wernicke-Region ist das Sprachverständnis gestört. Bei *Wernicke-Aphasie* besteht ein Defizit in der Merkmalsextraktion und Identifikation von Phonemen. Wernicke-Patienten hören Töne, können jedoch nicht zwischen Tonverbindungen differenzieren. Damit fehlen die Voraussetzungen für die Wahrnehmung und das Verstehen gesprochener Sprache. Die Sprachmotorik ist normal, allerdings fehlen die passenden Wörter. Die Sprachproduktion kann sogar überschäumen (Sprachdruck) mit übermäßiger Fülle von Wörtern (Leersprache). Gesprochene Sätze ergeben inhaltlich oft keinen Sinn.

Wenn die Broca-Region defekt ist, kann der Betroffene kaum mehr die am Sprechakt beteiligten Muskeln koordinieren. *Broca-Aphasie* reicht von Stummheit zu langsam überbetonter Sprache mit sehr einfachen Wortformen ohne grammatische Strukturierung bis hin zu Ein-Wort-Äußerungen. Dieselben Muskeln lassen sich jedoch für andere motorische Programme (Pfeifen, Singen, Kauen, Schnalzen) problemlos einsetzen, allein das Sprachprogramm fehlt. Oft ist von dieser Aphasie auch das Sprachverständnis mitbetroffen, was darauf hinweist, daß die Sprachareale (Wernicke und

Broca) zusammenarbeiten. Unterbrechung der Verbindung beider Areale durch Schädigung des Fasciculus arcuatus führt zur *Leitungs-Aphasie*. Die Betroffenen können Wörter nachsprechen. Die Sprache ist jedoch durch phonematische Neubildungen (Paraphrasien) entstellt.

Ist der Gyrus angularis (Area 39) defekt, können Wörter nicht mehr gelesen und einzelne Buchstaben nicht mehr erkannt werden (verbale Alexie bzw. literale Alexie). Ein Alexiker kann Worte abschreiben, jedoch nicht lesen, was er geschrieben hat. Die Fähigkeit zum Schreiben fehlt (Agraphie) nach Ausfall des benachbarten Gyrus circumflexus (vgl. Kap. 3.6).

Es wird von einem rechtshändigen Jungen berichtet, der an einer epileptischen Krankheit litt und infolge starker Schädigung seiner linken Großhirnhälfte weder sprechen noch schreiben konnte. Nach operativer Entfernung der linken Großhirnhälfte besserte sich sein Verhalten, und er machte nach einem intensiven speziellen Trainingsprogramm erstaunliche Fortschritte im Sprechen, Schreiben und Lesen. Demnach können Funktionen der linken Sprachareale, nach deren Ausfall, von entsprechenden Arealen der rechten Hirnhälfte übernommen werden.

7.8 Fragen zur Lateralisation

Das Phänomen der Cortextlateralisation wirft eine Reihe interessanter Fragen auf:

- Wann und warum in der Phylogenese trat Lateralisation im Cortex auf?
- Wie unterscheiden sich Rechts- und Linkshänder in der Lateralisation?
- Gibt es geschlechtsspezifische Unterschiede in der Lateralisation?
- Worauf beruht Lateralisation?

Phylogenetische Aspekte

Lateralisation in der Großhirnrinde hängt vermutlich mit der Differenzierung des Planum temporale zusammen. Wann trat Sprache in der Stammesgeschichte auf? Zu den ursprünglichen Formen der Verständigung gehörten Laute, Gestik, Mimik und Gebärden, die es ermöglichten, Warnung, Werbung, Zuneigung oder Abneigung zu signalisieren. Laut- und Gebärden-

sprache, die wir heute unter Primaten vorfinden, werden cortical-limbisch gesteuert. Fraglich ist, ob sich daraus in der Phylogenese Sprache differenziert hat. Neugeborene Babies vokalisieren zwar zunächst eher in «limbischer» Weise, doch ist bereits bei Feten die Großhirnrinde lateralisiert. Dies betrifft vor allem die Region des Planum temporale, in der sich die Sprachareale befinden. Die Lateralisierung soll bereits in der 10. Woche nach der Empfängnis beginnen und im Alter von 5 Jahren, spätestens jedoch nach der Pubertät, abgeschlossen sein. Im Zuge sprachlicher Kommunikation und morphologischer Differenzierung des Stimmapparats (Kap. 4.5) wird sprechen gelernt. Bei Kleinkindern führen Defekte der linken Hemisphäre zur Ausprägung der Sprachfunktion in der rechten Hemisphäre. Jede Hemisphäre ist demnach fähig, einige Funktionen der anderen zu übernehmen. Fraglich ist, ob das einseitige Dominieren der Spezialisierung für den Erwerb sprachgrammatischer Fertigkeiten dadurch zustande kommt, daß während der Ontogenese die linke Region jene Funktion in der rechten Hemisphäre unterdrückt.

Falls das stammesgeschichtliche Auftreten der Sprache mit der Cortextlateralisation verknüpft sein sollte, stellt sich die Frage nach den Voraussetzungen für diese entscheidende Fähigkeit (vgl. auch Kap. 4.5). Ist sie durch Mutation plötzlich entstanden? Brauchten hierzu lediglich direkte Verbindungen vom motorischen Cortex zum Kehlkopf aufzutreten bzw. gebahnt zu werden? Liegt die Besonderheit in den Spracharealen Broca und Wernicke, die für Sprachplanung, Sprachsequenzen, grammatische Strukturierung und Spracherkennung vorgesehen sind? Oder liegt die Besonderheit in der diesen Arealen zugeordneten parietal-okzipital-temporalen (POT) Region, die für Abstraktionsvermögen zuständig ist? Die POT-Region ist bei Menschenaffen nicht entwickelt. Auf ihr Vorhandensein bei den Hominiden kann man aus bestimmten Proportionen der Schädelhöhle fossiler Schädel schließen.

Neue Untersuchungen an Schimpansen zeigen, daß ihr Planum temporale im linken Cortex signifikant größer ist als im rechten (Abb. 7.10). Menschen und Menschenaffen haben diese Asymmetrie also vermutlich von einem gemeinsamen, vor 5–8 Mio. Jahren lebenden Vorfahren geerbt. Vielleicht war diese Asymmetrie mit Funktionen für Kommunikation verbunden, die sich in beiden Entwicklungslinien unterschiedlich differenziert

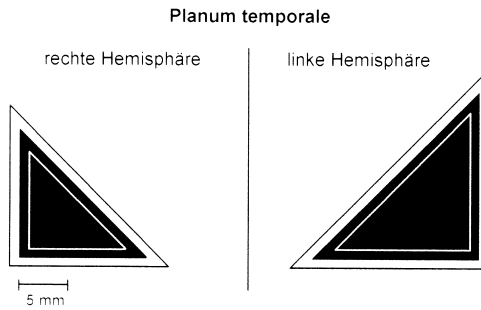


Abb. 7.10 Oberfläche des Planum temporale im Rechts-/Links-Vergleich von 15 Schimpanzen. Durchschnittliche Größe links: $157.3 \pm 54,6 \text{ mm}^2$, rechts: $97.3 \pm 46,9 \text{ mm}^2$ [Mittelwerte und Standardabweichungen]. (Nach Gannon et al. 1998)

haben, in Richtung Mimik/Gestik einerseits und in Richtung Sprache andererseits.

Es ist denkbar, daß sich in der Evolution der Hominiden Sprache in Verbindung mit Gestik und Mimik entwickelt hat. Während der Kommunikation werden Sprache und Handgesten häufig kombiniert. Schädigung der linksseitigen Sprachareale beim Menschen führt nicht nur zur Aphasie gesprochener Sprache, sondern auch zur «Aphasie» der Gebärdensprache. Gehörlose können nach solcher Schädigung Gebärden, die sie zuvor beherrschten, nicht mehr verstehen oder kommunikativ einsetzen.

Falls das stammesgeschichtliche Auftreten der Rechtshändigkeit mit der Cortextlateralisierung verknüpft sein sollte, stellt sich die Frage nach dem Werkzeuggebrauch. Untersuchungen von Werkzeugen weisen darauf hin, daß es unter den Hominiden vor 1 bis 2 Millionen Jahren etwa 50 Prozent Rechtshänder gab. Vor 60 000 bis 80 000 Jahren waren es bereits 70 Prozent. Worin lag der biologische Vorteil der Lateralisierung? Vielleicht bot Arbeitsteilung zwischen beiden Cortexhälften einen geeigneten Weg, ausreichende Kapazitäten für intelligente Denk- und Handlungsweisen bereitzustellen.

Rechtshänder und Linkshänder

Linksseitiges Dominieren der Sprachareale und Rechtshändigkeit trifft für 95 Prozent der Rechtshänder zu. Unter den Linkshändern (6–17% der Bevölkerung) sind jedoch bei 70 Prozent die Sprachareale ebenfalls links besonders stark ausgeprägt; bei 25 Prozent wird Sprache von der rechten Hirnhälfte und bei 5 Prozent

von beiden Hirnhälften kontrolliert. Eine Methode zur Funktionsprüfung der linken oder rechten Hemisphäre besteht darin, das Anästhetikum Natriumamobarbital (Natriumamytal) in die linke bzw. rechte Halsschlagader zu injizieren: Natriumamobarbital-Test. Wenige Sekunden danach wird die gleichseitige Hemisphäre mehrere Minuten lang ausgeschaltet. Bei Rechtshändern führen linksseitige Injektionen für mehrere Minuten zum Sprachverlust, nicht dagegen rechtsseitige Injektionen.

Insgesamt entsteht der Eindruck, daß bei Linkshändern die Sprachareale nicht so stark lateralisiert sind. Nach linksseitigem Ausfall dieser Areale lernen sie vielleicht deshalb besser sprechen als Rechtshänder. Möglicherweise sind bei manchen Linkshändern beide Sprachareale wirksam. Dies könnte sprachlichen Fähigkeiten zugute kommen.

Auch über die Frage nach den Ursachen und nach der Erblichkeit der Linkshändigkeit kann man nur spekulieren. Zwar steigt die Wahrscheinlichkeit, Linkshänder zu werden, wenn beide Eltern Linkshänder sind, allerdings kann bei eineiigen Zwillingen der eine Rechts- und der andere Linkshänder sein.

Geschlechtsspezifische Unterschiede

Ob Frauen anders denken als Männer, hat die Menschheit stets beschäftigt. Das Auffinden von Kausalzusammenhängen wird vor allem dadurch erschwert, daß Angeborenes («nature») und durch Erziehung Erworbenes («nurture») kaum auseinandergehalten werden kann. Es gibt Untersuchungen, wonach Mädchen/Frauen gegenüber Jungen/Männern durchschnittlich besser in Aufgaben sind, die Sprach- und Redegewandtheit erfordern. Demgegenüber können Männer offenbar solche Aufgaben schneller lösen, die geometrisch-räumliches Vorstellungsvermögen verlangen, zum Beispiel gedankliche Rotationen dreidimensionaler Objekte oder das Zurücksetzen des Autos in eine Parklücke. Auch in der Fähigkeit, mit den Begriffen «rechts» und «links» korrekt umzugehen, sollen nach Meinung einiger Fahrlehrer die Männer durchschnittlich etwas besser abschneiden als die Frauen. Wohlbemerkt, alles dies sind bestenfalls graduelle – jedoch keine grundsätzlichen – Unterschiede.

Auf der Suche nach Geschlechtsdimorphismus in der Großhirnrinde von Rechtshändern zeigt sich die rechts/links-Asymmetrie im Planum temporale bei Männern stärker als bei Frauen. PET-Untersuchungen belegen, daß Frauen während des Sprechens auch die rechten Sprachareale relativ stark aktivieren. Dies weist auf Kooperation beider Areale hin und erklärt vielleicht das bessere Abschneiden der Frauen im Linguistischen und im verbalen Denken, ähnlich wie bei manchen Linkshändern. Bilaterale Kooperation der beiden Sprachareale setzt entsprechenden Informationsaustausch voraus. Es gibt NMR-Untersuchungen an gleichaltrigen Rechtshändern, die zeigen, daß das Corpus callosum in seinem hinteren Abschnitt (Splenium) bei Frauen dicker ist als bei Männern. Eine weitere Studie schreibt einem anderen Bereich dieser Kommissur bei Frauen stärkere Ausprägung zu. Fraglich ist, ob solche Unterschiede auf einer größeren Anzahl von Nervenfasern und/oder auf dickeren Markscheiden der Fasern beruhen. Anatomische Betrachtungen dieser Art sind jedoch zunächst spekulativ.

Funktionelle Hinweise

Geschlechtsdifferenzierungen werden in sensiblen Phasen früher Ontogenese hauptsächlich vor der Geburt durch Androgene ausgelöst. Zur Beurteilung prägender Hormonwirkungen können daher Untersuchungen an Mädchen herangezogen werden, die während ihrer Entwicklung im Mutterleib auf Grund von Nebennierenrinden-Hyperplasie übermäßig starkem Testosteroneinfluß ausgesetzt waren (vgl. Kap. 4.4). Diese Mädchen verhielten sich später in kognitiven Tests, die räumlich-visuelle Fähigkeiten betreffen, ähnlich schnell wie gleichaltrige Jungen. Entsprechend stehen XY-Chromosomen-»Frauen«, deren Gehirn aufgrund eines Gendefekts für Androgene unempfindlich ist (Kap. 4.4), in sprachlich orientierten Tests den XX-Chromosomen-Frauen nicht nach.

Die Möglichkeit, daß Geschlechtshormone für Prägungsprozesse kognitiver Fähigkeiten verantwortlich sind, nährt den Boden für Spekulationen, daß auch beim erwachsenen Menschen Schwankungen im Geschlechtshormonspiegel für Phasen verantwortlich sind, in denen mehr

die eine oder andere kognitive Eigenschaft verbessert ist. Als Hinweis dafür werden Untersuchungen an testosterondefizienten älteren Männern herangezogen, bei denen nach Testosteronbehandlung die räumlich kognitiven Fähigkeiten wieder verbessert wurden, die verbal kognitiven jedoch unverändert blieben.

Fraglich ist, ob die mit der Testosteron-Behandlung einhergehende Senkung des Östrogenspiegels hierbei ausschlaggebend war. Frauen sollen nämlich im Verlauf des Menstruationszyklus während hoher Östrogenspiegel sogar verbesserte verbal kognitive und verschlechterte räumlich kognitive Leistungen zeigen. Während niedriger Östrogenspiegel (Periode der Menstruation bis kurz vor dem Eisprung) näherte sich das Verhältnis kognitiver Fähigkeiten dagegen denen des Mannes.

Auskunft über Korrelationen zwischen Östrogenspiegel und Hirnfunktion geben Untersuchungen an Ratten. Sie zeigen, daß sich die Anzahl der Dornensynapsen im Hippocampus in Abhängigkeit von der Östrogenkonzentration ändert.

7.9 Zutritt zum Bewußtsein

Menschen nehmen wie andere Organismen Informationen auf, speichern deren Eindrücke und reagieren bzw. agieren entsprechend, falls es die Handlungsbereitschaft erlaubt. Jeder Mensch registriert aber auch was er tut und ist sich dessen *bewußt*, das heißt, er bewertet seine Einstellung und sein Verhalten in Bezug auf den erlebten Unterschied zu anderen Menschen. Der problemlösende Dialog mit Sich-Selbst ist ein wesentlicher Bestandteil der Persönlichkeit. Durch ihn erfährt das Ich seinen Selbstwert und gewinnt an Selbst-Bewußtsein.

Unter *Bewußtsein* versteht man in der Psychologie die Vergegenwärtigung von Erlebnissen durch *Wahrnehmen*, *Sich-Vorstellen* und *Denken*. Es handelt sich um einen Prozeß, in dem sich das Individuum selbst erlebt. Erleben ist jeder im Bewußtsein ablaufende Vorgang. Erlebnis ist der Inhalt jedes beeindruckenden Geschehens, das im *Gedächtnis* verankert ist. Sowohl im Spektrum dieser Inhalte als auch in deren Bewertung ist das Ich unverwechselbar, das heißt einzigartig. Die Bewertung dieser Inhalte setzt *Intelligenz* voraus. Je nach Intensität

der Zuwendung des Bewußtseins zu diesen Inhalten und je nach deren Deutlichkeit können sich verschiedene Bewußtseinsgrade ergeben, die von höchster Bewußtseinsklarheit im *aufmerksamen Wachzustand* ausgehend reduziert sein können – über Bewußtheitstrübung und Bewußtseinsstörung – bis hin zur Bewußtlosigkeit, zum Beispiel während einer Narkose, im Koma oder bei Demenz.

Die Frage nach den neurobiologischen Grundlagen des Bewußtseins orientiert sich an folgenden Leitbegriffen:

- Aufmerksamkeit und Wahrnehmung
- Gedächtnis und Vorstellung
- Denken und Bewußtsein

Aufmerksamkeit und Wahrnehmung

Bewußtsein setzt Aufmerksamkeit voraus. Was wir von unserer visuellen Umgebung bewußt wahrnehmen, ist nicht das Abbild auf der Retina, sondern, der im visuellen System geformte Eindruck, das Perzept. Aufmerksam beobachten bedeutet Auswählen. Durch Lenkung unserer Aufmerksamkeit können wir in der Wahrnehmung interessante Aspekte hervorheben und momentan Uninteressantes gleichzeitig unterdrücken (vgl. Kap. 3.6), obwohl sich an der gesamten Szenerie nichts geändert hat. Betrachten wir ein Mannequin auf dem Laufsteg, dann wird in unserem Cortex ein dem Areal 4 entsprechender Bereich besonders stark aktiviert sein, wenn wir die Farbe ihres Kleides begutachten, der inferiore temporale Bereich (ITC), wenn wir ihre Gestalt bewundern, und ein dem Areal V5 entsprechender Bereich, wenn wir ihrer Bewegungsweise Aufmerksamkeit schenken. Fragen wir uns, wo sich unsere Favoritin gerade befindet, antwortet zusätzlich der posteriore parietale Cortex (PC).

Aufmerksamkeitsbezogenes Wahrnehmen ist in uns stammesgeschichtlich tief verwurzelt. Die beuteselektiven Neurone der Erdkröte antworten nur dann auf Beute, wenn die Kröte an Beute interessiert ist. Neurone aus dem Areal V4 eines Affen, die spezifisch auf die Farbe Rot reagieren, schweigen plötzlich, wenn der Affe angewiesen wird, seine Aufmerksamkeit auf ein benachbartes grünes Objekt zu richten. Wer dirigiert die Wahrnehmung?

Gerichtete Aufmerksamkeit und allgemeine Wachheit sind an ein «Wecksystem» gebunden, das sich bei allen Wirbeltieren stark verzweigt durch das gesamte Gehirn hindurchzieht. Es handelt sich dabei um die *Formatio reticularis* einschließlich des Raphe-Kerns und zugeordneten Strukturen mit erregenden und dämpfenden Anteilen (vgl. Kap. 5.7). Wichtige Relaisstellen für alle sensorischen oder motorischen Verarbeitungsströme zwischen Cortex und Hirnstamm bilden bei Säugern bestimmte Thalamusstrukturen. Alles, was diese Schaltstellen auf- und absteigend durchquert, wird dort in einer Art Kopie festgehalten. Durch Modulation der Thalamusneurone, die retikuläre Einflüsse integrieren, kann der Cortex über thalamo-corticale Verbindungen *geweckt* (Steigerung der Aufmerksamkeit), *abgeschaltet* (Tiefschlaf) oder *zum Träumen veranlaßt* werden (Traumschlaf durch Aktivierung von Erfferenzkopien). Eine wichtige dirigierende Funktion für bewußte Wahrnehmung und für planendes, vorausschauendes Handeln hat zweifellos der präfrontale Cortex, der beim Menschen seine stärkste Entfaltung und Differenzierung erfahren hat.

Ein Ansatz zur Erforschung des Bewußtseins könnte über den Weg der Narkose führen. Interessant ist die Tatsache, daß unterschiedliche Narkosemittel – vom Kinnhaken bis zum Lachgas – das Gehirn in vielfältiger Weise zu beeinflussen scheinen, im Endeffekt mit demselben Resultat, nämlich, daß der Betroffene bewußtlos ist, nichts wahrnimmt und sich an nichts mehr erinnert. Vielleicht entsteht Bewußtsein überall dort, wo spezifische sensorische Signale, Gedächtnisinhalte, weckende und Aufmerksamkeit steigernde Einflüsse zusammenfließen. Als gemeinsamer Angriffspunkt bieten sich plastische Synapsen mit NMDA-Rezeptoren an (vgl. Kap. 7.4), die durch das Narkotikum Ketamin® direkt und durch andere Narkotika indirekt gehemmt werden. Hier könnte einer der vielen Ansätze für experimentelle Forschungen liegen.

Wahrnehmen, Wissen, Sich-Vorstellen

Unsere Erfahrungen liegen in der Struktur von Verknüpfungen corticaler und subcorticaler Nervennetze. Die Verbindungsmöglichkeiten sind nahezu unendlich. Damit sind die Voraussetzungen für persönliches Wissen praktisch unbegrenzt. Hierdurch ist jedes Individuum einzigartig. Welche Möglichkeiten besitzt das Gehirn, sich selbst zu registrieren und zu bewerten?

Es ist denkbar, daß während einer Wahrnehmung oder der Durchführung einer Motor-koordination Protokolle über die zugrundeliegenden neuronalen Aktivitäten abgespeichert werden. Beim «Lesen» solcher Protokolle registriert sich das Gehirn selbst. Das wird in PET-Studien deutlich, wenn wir uns zum Beispiel ein Bild vorstellen (vgl. Kap. 3.6): Plötzlich werden jene Hinbereiche wieder aktiv, die während der Wahrnehmung des Bildes einmal analytisch tätig waren. Das Protokoll jener Neurone wird reaktiviert. Patienten mit Läsionen im corticalen Areal V4, das für die Farbwahrnehmung zuständig ist, vermögen keine Farben mehr zu erkennen, sie können sich auch keine Farben mehr vorstellen. Ein anderes Beispiel: Wenn wir eine Körperbewegung mental vollziehen, werden dieselben Cortexareale aktiv wie während der tatsächlichen Bewegung (vgl. Kap. 6.3). Daß auch hierbei entsprechende Protokolle (Efferenzkopien) früherer neuronaler Aktivitäten berücksichtigt werden, ergibt sich aus der Tatsache, daß wir uns die eigenen Bewegungen nicht anders vorstellen können als die tatsächlich durchführbaren. Wir besitzen also ein *Körper-Bewußtsein*. Dementsprechend begrenzt ist die Vorstellung des eigenen Bewegungsspielraums zum Beispiel bei Parkinsonkranken. Auch Patienten mit Läsionen in der Armregion des Motocortex können sich weder Bewegung noch Lähmung des betroffenen Arms vorstellen.

Eine wichtige Voraussetzung für das *Selbst-Bewußtsein* besteht darin, zwischen neuralen Aktivitätsmustern unterscheiden zu können, die durch die Sensorik und Motorik ausgelöst werden und solchen, die aus früheren Protokollen stammen. Entscheidende Funktionen für das Lesen und Zuordnen dieser Aktivitätsmuster erfüllt vermutlich der präfrontale Cortex. Bei schizophrenen Patienten, die an Halluzinationen leiden, wird diese Unterscheidung vermutlich gestört.

Einige Forscher bringen Bewußtsein in Verbindung mit individuellen Körperbewegungen und Motor-koordinationen. Wir sind uns unserer Beweglichkeit und des persönlichen Spielraums der Bewegungsfähigkeit bewußt. Wir erkunden einen Raum, indem wir uns in ihm bewegen und empfinden die Gestalt eines Gegenstandes, indem wir unsere Hand über ihn hinweggleiten lassen. Es wird angenommen, daß Menschenaffen durch ihre individuelle Akrobatik im Zusammenhang mit «Bewegungsintelligenz» eine Art Körper-Bewußtsein entwickelt

haben. Übrigens sollen nur Menschenaffen unter den nichtmenschlichen Primaten den Spiegel-Test bestehen: Wenn ein Schimpanse sich beim Grimassenschneiden im Spiegel erblickt, weiß er, daß er sich bewegt. Er nimmt Veränderungen seines Äußeren wahr, indem er sich zum Beispiel mit einer Schleife dekoriert oder einen störenden Farbfleck aus seinem Gesicht entfernt.

Theoretisch ist es möglich, daß in die *Selbst-Beurteilung* auch der MHC-Komplex des Immunsystems auf Chromosom 6 eingeschaltet ist (vgl. Kap. 4.7). Durch ihn wird nicht nur die Schutzmarke für die Individualität des Körpergewebes genetisch festgelegt, sondern auch zum Beispiel die persönliche «Duftmarke» des Körpers (vgl. Kap. 4.4). Möglicherweise werden weitere Eigenschaften, die die Persönlichkeit prägen, von diesem Chromosomenbereich mitgesteuert. Es gibt vage Anzeichen dafür, daß bei Patienten mit schweren erblichen Depressionen, deren Selbstwertgefühl stark reduziert ist, ein eng benachbarter Chromosomenabschnitt betroffen ist.

Denken und Bewußtsein

Die oben aufgeführten neurobiologischen Korrelate für *Bewußtsein* sind vorerst Teile eines Puzzles, von dem bislang niemand genau sagen kann, wie sie zusammenhängen, zumal wichtige, verzahnende Teile fehlen. Der problemlösende Prozeß des *Denkens* erlaubt erst den Zutritt zum Bewußtsein. Er ermöglicht den aktiven Umgang mit gespeicherten Begriffen. Er beruht auf bewußter Wahrnehmung und Vorstellung und integriert verschiedene Aspekte von Objekten, Gegenständen und Situationen. Voraussetzung hierfür ist die Fähigkeit zum Analysieren, Kombinieren, Abstrahieren, Kategorisieren, Symbole bilden, in Begriffe fassen, Transponieren, Beurteilen und Entscheiden. Die Frage, warum wir ein Bewußtsein haben, wäre demnach falsch gestellt, denn sie ist gleichbedeutend mit der Frage, warum wir denken.

Wo liegt der Ursprung? Elementare Grundlagen für aspektbezogene Handlungsmuster finden wir bereits bei Erdkröten in Form von kombinierbaren sensomotorischen Codes, deren Komponenten weitgehend einer angeborenen Tool-Box entstammen. Auf dieser, vor allem aber auf höherer Stufe werden durch Modifizieren, Entwerfen und freies Kombinieren, sowie durch Austauschen und Übertragen auf neue Situationen weitere Voraussetzungen für Denkprozesse geschaffen, und zwar losgelöst vom unmittelbaren Handlungsbezug. Die höchste Stufe ermöglicht die Abbildung und Behand-

lung einer konkreten Situation in Gestalt von Symbolen sowie averbalen und verbalen Begriffen, verbunden mit freier Kombinierbarkeit nach Regelsystemen, zum Beispiel einer Grammatik (Syntax). Erst durch das Sprachvermögen werden uns die Objekte unseres Denkens bewußt. Eine wichtige Rolle spielt hierbei die Broca-Region, die nur dann aktiv zu sein scheint, wenn wir über das, was wir sagen wollen, auch nachdenken. Sprache – einschließlich Gebärdensprache – ist nicht nur ein ausgezeichnetes Mittel für Kommunikation, sondern auch ein wesentliches Mittel der Kognition.

Denken bedeutet Problemlösen und setzt damit aktiven Umgang mit gespeicherten Begriffen voraus. Bei diesen Engrammen handelt es sich um dynamische Raum/Zeit-Muster von zahlreichen synaptischen Verknüpfungen. Während der Wahrnehmung eines Objekts (Apfelsine, die wir in der Hand halten) werden viele unterschiedliche visuelle, somatosensorische, olfaktorische Merkmale parallel verarbeitet. Wie lassen sich alle diese Merkmale verbinden? Möglicherweise werden die entsprechenden Merkmal analysierenden Neurone durch Synchronisation ihrer Entladungen zu einem Ensemble zusammengefaßt. Jeweils das synchron antwortende Ensemble entspricht dem Engramm eines Objekts, ein anderes Ensemble repräsentiert ein anderes Objekt. Dementsprechend können Erregungsmuster, die verschiedenen Objekten derselben Kategorie zugeordnet sind, zu einer Voraktivierung («Priming») führen. Entscheidungen, ein Wort zu finden, werden nämlich einfacher, wenn das Wort durch ein anderes aus gleichem Kontext voraktiviert wurde. Allerdings liegt hier auch eine Gefahr für «Mißverständnisse» bei der Kommunikation, denn die Engrammbildungen und die Zugriffe zu den Begriffen sind individuell unterschiedlich.

Von entscheidender Bedeutung für Denkprozesse ist die Perfektion der Kommunikation, die sich stammesgeschichtlich innerhalb der Primaten – ausgehend von einem gemeinsamen Vorfahren, der bereits ein lateralisiertes Planum temporale besaß – zweigleisig differenziert hat: In Richtung *Mimik/Gestik* bei Menschenaffen und in Richtung *Sprache* beim Menschen. Das Einschlagen des zweiten Weges bildete für die Evolution der Intelligenz zweifellos den größten Sprung (vgl. Kap. 2.4). Die entscheidenden

Weichen hierfür wurden mit der Differenzierung der Großhirnrinde gestellt, als sich Säuropsiden (Reptilien, Vögel) und Säuger von einem gemeinsamen Vorfahren getrennt entwickelten (Abb. 2.1).

Die Frage, ob Tiere – zumindest Säugetiere – ein Bewußtsein haben, läßt sich zwar nicht beantworten, wir können jedoch darüber spekulieren. Wenn ein Tupaja aus einem Rankkampf als Sieger hervorgeht, muß er sich dessen, nämlich seiner Überlegenheit dem Verlierer gegenüber, in irgendeiner Form bewußt sein (vgl. Kap. 4.6). Entsprechendes gilt für den Verlierer. Je nach Persönlichkeitsstruktur, mitgeformt durch das soziale Umfeld, wird er zum aktiven oder passiven Verlierer. Beide sind sich ihrer Lage bewußt. Während der aktive Verlierertyp jedoch sich selbst in die Bewältigung der Situation einbringt, unterschätzt der passive Typ seinen Selbstwert und geht daran möglicherweise zugrunde. Bewußtsein ist auch mit Empfindungen für angenehm und unangenehm verbunden, die das Limbische System vermittelt. Die Anwesenheit des Unterlegenen macht den Sieger euphorisch; der Anblick des Überlegenen läßt den Verlierer leiden. Fraglich ist jedoch, ob sich ein besiegtter Tupaja in die Psyche des Siegers – und umgekehrt – zu versetzen vermag.

Worin liegt die Besonderheit des menschlichen Gehirns? Eigentlich unterscheidet es sich in seiner Grundausstattung nicht wesentlich von den Gehirnen der übrigen Vertebraten. Es ist fünfteilig wie bei einer Kröte, enthält 10^{12} Neurone (wesentlich mehr als das Krötenhirn, jedoch weniger als das Gehirn eines Delphins), es ist schwerer als das Schimpansenhirn, hat aber einen größeren und funktionell parzellierteren Neocortex. Die Liste läßt sich weiter fortsetzen. So betrachtet, unterscheiden sich die Gehirne von Menschen und Tieren nur graduell. Bei solch einem Vergleich gehen wir allerdings unprofessioneller vor als bei der Auswahl eines Computers; niemand käme auf die Idee, den Rechner zu wiegen, seinen Umfang zu messen, seine Bauteile zu ordnen und zu zählen und dergleichen. Die Besonderheit des menschlichen Gehirns liegt nicht (nur) in der Quantität der Grundausstattung, sondern vor allem in ihrer differenzierten Ausgestaltung: Die Spezialisierung der corticalen Sprachareale im Zusammenhang mit der Differenzierung des Stimmapparats; die hiermit verbundene Kapazi-

tätsvergrößerung des Neocortex und die enorme Differenzierung des präfrontalen Cortex; damit verknüpfte Funktionsebenen der Algorithmen (Anweisung) und Implementierung (Durchführung). Zwar haben wir vom Bau des

«Computers Menschenhirn» bereits eine recht gute Vorstellung. Allerdings kennen wir bislang nur wenige seiner Betriebssysteme, geschweige denn – um im Bild zu bleiben – die Softwarepakete, die ihn auszeichnen.

7.10 Zum Lernen halten wir verschiedene Punkte fest:

1. Individuelle Erfahrungen sind in der **Struktur der Verknüpfungen** von Neuronennetzen verankert. Nicht jedes Neuron, sondern ein nicht genau definiertes **Ensemble von Neuronen** speichert Erfahrung. Die Verbindungsmöglichkeiten sind fast unendlich. Damit ist jedes Individuum einzigartig.
2. Die Möglichkeiten, Erfahrungen zu sammeln, sind unterschiedlich: **Habituation** (Reizgewöhnung); **Sensibilisierung** (Empfindlichkeitssteigerung); tetanische Langzeitpotenzierung **LTP**; tetanische Langzeitdepression **LTDP**; assoziatives Lernen (**klassische Konditionierung** und **instrumentelle Konditionierung**).
3. Substrate für assoziative Bindung zweier Eingänge bilden plastische Synapsen mit Glutamat als Neurotransmitter (zum Beispiel **Hebb-Synapsen**). Bei assoziativen LTP in den **Pyramidenzellen** des Hippocampus spielen AMPA/K- und NMDA-Rezeptoren regulierte Ionenkanäle eine Rolle. Für assoziative LTD in den **Purkinjezellen** des Cerebellum sind AMPA/K- und G-Protein-gekoppelte Rezeptoren zuständig.
4. Gedächtnisbildung geht mit **aktivitätsabhängigen Veränderungen** in der Struktur und der Funktion von Synapsen einher. Am Signaltransfer nehmen cAMP, Proteinkinasen (PKA, PKC) sowie diverse **Gen-Transkriptionsfaktoren** (zum Beispiel CREB-Proteine) teil. Der Zutritt zum Gedächtnis ist zunächst durch CREB2-Protein blockiert. Damit CREB1-Protein als Transkriptionsfaktor wirksam werden kann, wird der Block gelöst. Überdies muß die Aktivität von **Zelladhäsionsmolekülen**, die der Synapsenvergrößerung entgegenwirken, heruntergefahren werden.
5. Das Gedächtnis umfaßt **Ultrakurz-** (100–200 ms), **Kurz-** (10–15 sec) und **Langzeit-Speicherung**. Kurzzeitspeicherung hat Notizblock-, Wiederholungs- und Zwischenablagefunktion. An diesem Arbeitsgedächtnis sind bei Primaten bestimmte Bereiche

des präfrontalen Cortex beteiligt. Der langfristigen Speicherung kann eine Auswahl vorangehen. Die zur Festlegung erforderliche Zeit heißt **Konsolidierungszeit**. Schockereignisse, die während dieser Zeit auftreten, bewirken **retrograde Amnesie**.

6. Am **deklarativen, expliziten Gedächtnis** (semantisches, lexikalisches Wissen bzw. episodisches, autobiographisches Wissen) beteiligen sich corticale Assoziationsareale und das limbische System. Für das **prozedurale, implizite Gedächtnis** (zum Beispiel motorische Fertigkeiten) sind corticale Assoziationsareale, Basalganglien und Cerebellum zuständig. Die Orte der Speicherung und des Abrufs liegen meist getrennt.
7. Zwischen beiden Cortexhälften besteht Arbeitsteilung hinsichtlich **verbal-analytischem Denken** im Zusammenhang mit linksseitiger Ausprägung (Dominanz) der Sprachareale Wernicke und Broca (Planum Temporale) und **bildhaft räumlicher Vorstellung** im Zusammenhang mit rechtsseitiger Ausprägung der Areale für Gestaltwahrnehmung. Für beidseitige Verständigung sorgt das Corpus callosum (Balken). Bei «Splitbrain»-Patienten ist – infolge operativer Durchtrennung des Balkens – dieser Transfer unterbrochen.
8. Menschen haben vermutlich ein angeborenes **Spracherwerbsprogramm**. Mit der Anwendung grammatischer Regeln erlangt Sprache (Sprechen, Schreiben) Bedeutung und wird zum kreativen Prozeß. Durch die Fähigkeit zur Sprache werden die Objekte des Denkens bewußt.
9. Menschen und Menschenaffen haben das **lateralisierte Planum temporale** in der Stammesgeschichte vermutlich von einem gemeinsamen Vorfahren geerbt. Es differenzierte sich für Zwecke der Kommunikation in Richtung **Gestik/Mimik** bei Menschenaffen und in Richtung **Sprache** beim Menschen.

7.11 Literatur

- Abel T., Martin K. C., Bartsch D., and Kandel E. R. (1998) Memory suppressor genes: inhibitory constraints on the storage of long-term memory. *Science* 279, 338–341
- Alkon D. L. (1989) Gedächtnisspuren in Nervensystemen und künstliche neuronale Netze. *Spektrum Wiss.* 9/89, 66–76
- Allen M. (1983) Models of hemispheric specialization. *Psychol. Bull.* 93, 73–104
- Angeli S. J., Murray E. A., and Mishkin M. (1993) Hippocampectomized monkeys can remember one place but not two. *Neuropsychol.* 31, 1021–1030
- Awh E., Jonides J., and Katz S. (1996) Dissociation of storage and rehearsal in verbal working memory: evidence from positron emission tomography. *Psychol. Science* 7, 25–31
- Baddely A. (1986) *Working memory*. Oxford Univ. Press, London
- Bailey C. H. and Chen M. (1991) Morphological aspects of synaptic plasticity in *Aplysia*: an anatomical substrate for long-term memory. *Ann. New York Acad. Sci.* 627, 181–196
- Bailey C. H., Bartsch D., and Kandel E. R. (1998) Toward a modulatory definition of long-term memory storage. In: N. Elsner and R. Wehner (eds.) *New neuroethology on the move*. 26th Göttingen Neurobiol. Conf. Vol. 1. Thieme, Stuttgart
- Barnes C. A., Suster M. S., and McNaughton B. L. (1997) Multistability of cognitive maps in the hippocampus of old rats. *Nature* 388, 272–274
- Becker J. T., Boller F., Saxton J., and McGonigle-Gibson K. L. (1987) Normal rates of forgetting of verbal and nonverbal material in Alzheimer's disease. *Cortex* 2, 59–72
- Benson D. F. (1986) Aphasia and lateralization of language. *Cortex* 22, 71–86
- Berlucchi G. and Aglioti S. (1997) The body in the brain: neural bases of corporal awareness. *Trends Neurosci.* 20, 560–564
- Black I. B., Adler J. E., Dreyfus C. F., Friedman W. F., Lagamma E. F., and Roach A. M. (1987) Biochemistry of information storage in the nervous system. *Science* 236, 1263–1268
- Blakemore C. and Mitchell D. E. (1973) Environmental modification of visual cortex and the neural basis of learning and memory. *Nature* 241, 467–468
- Blonder L. X., Bowers D., and Heilman K. M. (1991) The role of the right hemisphere on emotional communication. *Brain* 114, 1115–1127
- Bonhoeffer T., Staiger V., and Aertsen A. M. (1989) Synaptic plasticity in rat hippocampal slice cultures: local «Hebbian» conjunction of pre- and postsynaptic stimulation leads to distributed synaptic enhancement. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86, 8113–8117
- Bradshaw J. and Rogers L. (1993) *The evolution of the lateral asymmetries, language, tool use, and intellect*. Academic Press, New York
- Brechara A., Tranel D., Damasio H., Adolphs R., Rockland C., and Damasio A. R. (1995) Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science* 269, 1115–1118
- Brown J. (1972) Aphasia, apraxia, and agnosia. Ch. C. Thomas, Springfield Ill.
- Bryden M. P. (1982) *Laterality: functional asymmetry in the intact brain*. Academic Press, New York
- Bullock T. H. (1977) Dahlem workshop on recognition of complex acoustic signals. Dahlem Konferenzen, Berlin
- Byrne J. H. (1987) Cellular analysis of associative learning. *Physiol. Rev.* 67, 329–439
- Byrne J. H., Zwartjes R., Homayouni R., Critz S. D., and Eskin A. (1993) Roles of second messenger pathways in neuronal plasticity and in learning and memory. Insights gained from *Aplysia*. In: S. Shenolikar and A. C. Nairn (eds.) *Advances in second messenger and phosphoprotein research*, Vol 27. Raven Press, New York
- Campbell R. (1982) The lateralization of emotion: a critical review. *Int. J. Psychol.* 17, 211–229
- Caplan D. (1992) *Language: structure, processing and disorders*. MIT Press, Cambridge
- Carew T. J. (1989) Development assembly of learning in *Aplysia*. *Trends Neurosci.* 12 389–394
- Carew T. J. and Sahley C. L. (1986) Invertebrate learning and memory: from behavior to molecules. *Ann. Rev. Neurosci.* 9, 435–487
- Carew T. J., Hawkins R. D., Abrams T. W., and Kandel E. R. (1984) A test of Hebb's postulate at identified synapses which mediate classical conditioning in *Aplysia*. *J. Neurosci.* 4, 1217–1224
- Cermak L. S. (ed.) (1982) *Human memory and amnesia*. Lawrence Erlbaum Ass., Hillsdale NJ
- Clark R. E. and Squire L. R. (1998) Classical conditioning and brain systems: the role of awareness. *Science* 280, 77–81
- Cohen J. (1996) Does nature drive nurture? *Science* 273, 577–578
- Cotman C. W. and Nadler L. G. (1978) Reactive synaptogenesis in the hippocampus. In: C. W. Cotman (ed.) *Neuronal plasticity*. Raven, New York
- Courtney S. M., Petit L., Ma. Maisog J., Ungerleider L. G., and Haxby J. V. (1998) An area specialized for spatial working memory in human frontal cortex. *Science* 279, 1347–1351
- Crick F. and Koch C. (1992) Das Problem des Bewußtseins. *Spektrum Wiss.* 9/92, 144–152
- Crosson B. (1992) *Subcortical functions in language and memory*. Guilford Press, New York
- Damasio A. R. und Damasio H. (1992) *Sprache und Gehirn*. Spektrum Wiss. 11/92, 80–92
- Damasio A. R., Tranel D., and Damasio H. (1991) Amnesia caused by herpes simplex encephalitis, infarctions in basal forebrain, Alzheimer's disease and anoxia/ischemia. In: L. Squire and G. Gainotti (eds.) *Handbook of neuropsychology*, Vol. 3. Elsevier, Amsterdam
- Daum I., Ackermann H., Schugens M. M., Reimold C., Dichgans J., and Birbaumer N. (1993) The cerebellum and cognitive functions in humans. *Behav. Neurosci.* 107, 411–419
- Daum I., Schugens M. M., Ackermann M., Lutzenberger W., Dichgans J., and Birbaumer N. (1993) Classical conditioning after cerebellar lesions in humans. *Behav. Neurosci.* 107, 748–756
- Davis H. P. and Squire L. R. (1984) Protein synthesis and memory: a review. *Psychol. Bull.* 96, 518–559

- Demonet J.F., Wise R., Frackowiak R.S.J. (1992) Language functions explored in normal subjects by positron emission tomography: a critical review. *Human Brain Mapping* 1, 39–47
- Dennenberg V.H. (1981) Hemispheric laterality in animals and the effects of experience. *Behav. Brain Sci.* 4, 1–50
- DeWied D. and Hijman R. (1989) Lernen. In: R.D. Hesch (ed.) *Endokrinologie*. Urban & Schwarzenberg, München
- DeZarrow J. and Tully T. (1995) Dissection of memory formation: from behavioral pharmacology to molecular genetics. *Trends Neurosci.* 18, 212–218
- Döhl, J. (1994) Lernen, Gedächtnis, Einsicht und «Sprache» im Tierreich. In: G. H. Neumann und K.-H. Scharf (Hrsg.) *Verhaltensbiologie in Forschung und Unterricht*. Aulis Deubner, Köln
- Edwards F.A. (1995) LTP – a structural model to explain the inconsistencies. *Trends Neurosci.* 18, 250–255
- Eichenbaum H. (1997) How does the brain organize memories? *Science* 277, 330–332
- Farah M. (1995) The neural bases of mental imagery. In: M. Gazzaniga (ed.) *The cognitive neurosciences*. MIT Press, Cambridge MA
- Fiez J.A. (1996) Cerebellar contributions to cognition. *Neuron* 16, 13–16
- Finger S. and Stein D.G. (1982) *Brain damage and recovery*. Academic Press, New York
- Fink G.R., Markowitsch H.J., and Heiss W.D. (1996) Cerebral representation of one's own past: neural networks involved in autobiographical memory. *J. Neurosci.* 16, 4275–4282
- Fischbach G.D. (1992) *Gehirn und Geist*. Spektrum Wiss. 11/92, 30–41
- Flohr H. (1995) An information processing theory of anaesthesia. *Neuropsychologia* 33, 1169–1180
- Frey U. (1997) Synaptic tagging – ein genereller Mechanismus der neuronalen Informationsspeicherung? *Spektrum Wiss.* 10/97, 16–20
- Friedman-Hill S.R., Robertson L.C., and Treisman A. (1995) Parietal contributions to visual feature binding: evidence from a patient with bilateral lesions. *Science* 269, 853–855
- Fuster J.M. (1989) *The prefrontal cortex*. Raven, New York
- Fuster J.M. (1997) Network memory. *Trends Neurosci.* 20, 451–459
- Fuster J.M. and Jervey J.P. (1982) Neuronal firing in the inferotemporal cortex of the monkey in a visual memory task. *J. Neurosci.* 2, 361–375
- Fuster S.M. (1995) *Memory in the cerebral cortex*. MIT Press, Cambridge Mass
- Galaburda A.M., Corsiglia J., Rosen G.D. and Sherman G.F. (1987) Planum temporale asymmetry, reappraisal since Geschwind and Levitsky. *Neuropsychologia* 25, 853–868
- Gannon P.J., Halloway R.L., Broadfield D.C., and Braun A.R. (1998) Asymmetry of Chimpanzee planum temporale: humanlike pattern of Wernicke's brain language homolog. *Science* 279, 220–222
- Gao J.-H., Parson L.M., Bower J.M., Xiong J., Li J., and Fox P.T. (1996) Cerebellum implicated in sensory acquisition and discrimination rather than motor control. *Science* 272, 545–547
- Gazzaniga M. and LeDoux J.E. (1979) *The integrated mind*. Plenum, New York
- Geschwind N. and Galaburda A. (eds.) (1984) *Cerebral dominance: the biological foundations*. Harvard Univ. Press, Harvard
- Geschwind N. and Galaburda A.M. (1987) *Cerebral lateralization: biological mechanisms, associations, and pathology*. MIT Press, Cambridge
- Goldman-Rakic P.S. (1992) Das Arbeitsgedächtnis. *Spektrum Wiss.* 11/92, 94–102
- Grady C.L., McIntosh A.R., Horwitz B., Maisog J.M., Ungerleider L.G., et al. (1995) Reduction in human recognition memory due to impaired encoding. *Science* 269, 218–220
- Grafton S.T., Mazziotta J.C., Presty S., Friston K.J., Frackowiak S.J., and Phelps M.E. (1992) Functional anatomy of human procedural learning determined with regional cerebral blood flow and PET. *J. Neurosci.* 12, 2542–2548
- Halpern D.F. (1986) Sex differences in cognitive abilities. Lawrence Erlbaum, Hillsdale NJ
- Hampson E. (1990) Variations in sex related cognitive abilities across the menstrual cycle. *Brain and Cognition* 14, 26–43
- Hampson E. and Kimura D. (1984) Hand movement asymmetries during verbal and nonverbal tasks. *Can. J. Psychol.* 38, 102–125
- Hampson E. and Kimura D. (1992) Sex differences and hormonal influences on cognitive function in humans. In: J.B. Becker, S.M. Breedlove, and D. Crew (eds.) *Behavioral endocrinology*. MIT Press, Cambridge
- Hardyck C. and Petrino L.F. (1977) Lefthandedness. *Psychol. Bull.* 84, 384–404
- Harnad S., Doty R.W., Goldstein L., Jaynes J., and Krauthamer G. (eds.) (1977) *Lateralization in the nervous system*. Academic Press, New York
- Hebb D. (1949) *The organization of behaviour*. Wiley, New York
- Hobson A. and Stickgold R. (1995) The conscious state paradigm: a neurocognitive approach to waking, sleeping and dreaming. In: M. Gazzaniga (ed.) *The cognitive neurosciences*. MIT Press, Cambridge
- Hölscher C. (1997) Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 20, 298–303
- Horn G. (1985) *Memory, imprinting and the brain*. Oxford Univ. Press, Oxford
- Janowsky J.S., Oviatt S.K., and Orwoll E.S. (1994) Testosterone influences spatial cognition in older men. *Behav. Neurosci.* 108, 325–332
- Juraska J.M. (1986) Sex differences in developmental plasticity of behavior and the brain. In: W.T. Greenough and J.M. Juraska (eds.) *Developmental Neuropsychology*. Academic Press, New York
- Kandel E.R. (1979) *Cellular basis of behavior: an introduction to neurobiology*. Freeman, San Francisco
- Kandel E. and Abel T. (1995) Neuropeptides, adenylyl cyclase, and memory storage. *Science* 268, 825–826
- Kandel E.R. und Hawkins R.D. (1992) *Molekulare Grundlagen des Lernens*. Spektrum Wiss. 11/92, 66–76
- Kim J.J. and Thompson R.F. (1997) Cerebellar circuits and synaptic mechanisms involved in classical eyeblink conditioning. *Trends Neurosci.* 20, 177–181

- Kim J.J., Krupa D.J., and Thompson R.F. (1998) Inhibitory cerebello-olivary projections and blocking effect in classical conditioning. *Science* 279, 570–573
- Kimura D. (1973) The asymmetry of the human brain. *Sci. Amer.* 228, 70–78
- Kimura D. (1983) Sex differences in cerebral organization for speech and praxic functions. *Can. J. Psychol.* 37, 19–35
- Kimura D. (1983) Weibliches und männliches Gehirn. *Spektrum Wiss.* 11/92, 104–113
- Kolb B. and Whishaw I.Q. (1996) *Neuropsychologie*. Spektrum Akad. Verlag, Heidelberg
- Kraus N., McGee T.J., Carrell T.D., Zecker S.G., Nicol T.G., and Koch D.B. (1996) Auditory neurophysiologic responses and discrimination deficits in children with learning problems. *Science* 273, 971–973
- LaMendola N.P. and Bever T.G. (1997) Peripheral and cerebral asymmetries in the rat. *Science* 278, 483–486
- Lashley K.D. (1950) In search of the engram. *Symp. Soc. Exp. Biol.* 4, 454–482
- Le Douarin J.E. (1984) Cognition and emotion. In: M.S. Gazzaniga (ed.) *Handbook of cognitive neuroscience*. Plenum, New York
- Levy J. (1989) Hemisphere specialization. In: G. Adelman (ed.) *Neuroscience year. Suppl. 1. Encyclopedia of neuroscience*. Birkhäuser, Boston
- Libet B. (1986) Unconscious cerebral initiative and the role of conscious will in voluntary action. *Behav. Brain Sci.* 8, 529–566
- Linden D.J. (1994) Long-term synaptic depression in the mammalian brain. *Neuron* 12, 457–472
- Lisman J., Malenka R.C., Nicoll R.A., and Malinow R. (1997) Learning mechanisms: the case for CaM-KII. *Science* 276, 2001–2002
- Mair P.H. (1997) Geschlechtsunterschiede im räumlichen Vorstellungsvermögen? *Spektrum Wiss.* 10/97, 23–29
- Mair W.G.P., Warrington E.K., and Weiskrantz L. (1979) Memory disorder in Korsakoff's psychosis. *Brain* 102, 749–783
- Malatesha R.N. and Whitaker H.A. (eds.) (1984) *Dyslexia: a global issue*. Martinus Nijhoff
- Markowitsch H.J. (1996) Neuropsychologie des menschlichen Gedächtnisses. *Spektrum Wiss.* 9/96, 52–61
- Markowitsch H.J. and Pritzel M. (1985) The neuropathology of amnesia. *Prog. Neurobiol.* 25, 189–288
- Marler P. and Terrace H.S. (eds.) (1984) *The biology of learning*. Springer, Berlin
- McGlone J. (1977) Sex differences in the cerebral organization of verbal function to patients with unilateral brain lesions. *Brain* 100, 775–793
- McGlone J. (1980) Sex differences in human brain asymmetry: a cortical survey. *Behav. Brain Sci.* 3, 215–263
- Mercer A.R., Emptage N.J., and Carew T.J. (1991) Pharmacological dissociation of modulatory effects of serotonin in *Aplysia* sensory neurons. *Science* 254, 1811–1813
- Mishkin M. and Appenzeller T. (1987) The anatomy of memory. *Sci. Amer.* 256 62–71
- Mukhametov L.M. (1985) Unihemispheric slow wave sleep in the brain of dolphins and seals. In: S. Inoue and A.A. Borbely (eds.) *Endogenous sleep substances and sleep regulation*. Japanese Scientific Society Press, Tokyo/YNU Scientific Press, Utrecht
- O'Keefe J. and Nadel J. (1978) *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford Univ. Press, New York
- Parkinson J.K., Murray E.A., and Mishkin M. (1988) A selective mnemonic role for the hippocampus in monkeys: memory for location of objects. *J. Neurosci.* 8, 4159–4167
- Passingham R.E. (1985) Memory of monkeys (*Macaca mulatta*) with lesions in prefrontal cortex. *Behav. Neurosci.* 99, 3–21
- Pavlov I.P. (1967) *Lectures on conditioned reflexes*. International Publishers, New York
- Penfield W. and Roberts L. (1959) *Speech and brain-mechanisms*. Princeton Univ. Press, Princeton
- Peters M. (1988) Corpus callosum. *Can. J. Psychol.* 42, 313–324
- Paillard J. (ed.) (1991) *Brain and space*. Oxford Univ. Press, New York
- Ploog D. (1974) *Die Sprache der Affen und ihre Bedeutung für die Verständigung des Menschen*. Kindler, München
- Ploog D. (1992) The evolution of vocal communication. In: H. Papoušek, U. Jürgens, and M. Papoušek (eds.) *Nonverbal vocal communication*. Cambridge Univ. Press, Cambridge
- Ploog D. (1994) Zur Evolution und Ontogenese der Sprache. In: J. Martinus und H.-P. Kapfhammer (Hrsg.) *Nervenärztliche Dialoge*. MMV Medizin Verlag, München
- Ploog D. (1995) Mutuality and dialogue in nonhuman primate communication. In: I. Markowa, C.F. Graumann and K. Foppa (eds.) *Mutualities in dialogue*. Cambridge Univ. Press, Cambridge
- Ploog D. and Melnechuk T. (eds.) (1969) *Primate communication*. Neuroscience Research Program Bulletin, Vol. 9 (5). MIT-Press, Cambridge MA
- Robbins T.W. (1996) Refining the taxonomy of memory. *Science* 273, 1353–1354
- Roland P.E. and Friberg L. (1985) Localization of cortical areas activated by thinking. *J. Neurophysiol.* 53, 1219–1243
- Roush W. (1996) The supple synapse: an affair that remembers. *Science* 274, 1102–1103
- Schacter D.L. (1987) Memory, amnesia, and frontal lobe dysfunction. *Psychobiol.* 15, 21–36
- Schacter D.L. (1998) Memory and awareness. *Science* 280, 59–60
- Sergeant S. (1994) Brain-imaging studies of cognitive functions. *Trends Neurosci.* 17, 221–227
- Shannon R.V., Zeng F.-G., Kamath V., Wygonski J., and Ekelid M. (1995) Speech recognition with primarily temporal cues. *Science* 270, 303–304
- Shaywitz S.E. (1997) Legasthenie-gestörte Lautverarbeitung. *Spektrum Wiss.* 1/97, 68–76
- Sidtis J.J. (1984) Music, pitch perception, and the mechanisms of cortical hearing. In: M.S. Gazzaniga (ed.) *Handbook of cognitive neuroscience*. Plenum, New York
- Springer S.P. und Deutsch G. (1995) *Linkes/Rechtes Gehirn*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Squire L.R. (1987) *Memory and the brain*. Oxford Univ. Press, Oxford
- Squire R. and Alvarez P. (1995) Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Curr. Opin. Neurobiol.* 5, 169–177

- Strauss E., Kosaka J., and Wada J. (1983) The neurological basis of lateralized cerebral function: a review. *Human Neurobiol.* 2, 115–127
- Sutherland R.J. and Rudy J.W. (1989) Configural association theory: the role of the hippocampal formation in learning, memory, and amnesia. *Psychobiology* 17 129–144
- Swanson L.W. (1983) The hippocampus and the concept of the limbic system. In: W. Seifert (ed.) *Neurobiology of the hippocampus*. Academic Press, London
- Thompson R.F. (1986) The neurobiology of learning and memory. *Science* 233, 941–947
- Thompson R.F. (1990) Neural mechanisms of classical conditioning in mammals. *Philos. Trans. R. Soc. Lond [Biol]* 329, 161–170
- Thompson R.F. (1997) Learning and memory, neural mechanisms. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Thompson R.F. and Krupa D.J. (1994). Organization of memory traces in the mammalian brain. *Ann. Rev. Neurosci.* 17, 519–549
- Tolman E.C. (1948) Cognitive maps in rats and men. *Psychol. Rev.* 55, 189–208
- Tucker D.M. (1981) Lateral brain function, motion, and conceptualization. *Psychol. Bull.* 89, 19–46
- Tulving E., Kapur S., Craik F.I.M., Moscovitch M., and Houle S. (1994) Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography finding. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 91, 2016–2020
- Wada J. and Rasmussen T. (1960) Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance. *J. Neurosurgery* 17, 266–282
- Warrington E.K. and Weiskrantz L. (1993) An analysis of short-term and long-term memory defects in man. In: J.A. Deutsch (ed.) *The physiological basis of memory*. Academic Press, New York
- Weiskrantz L. (1987) Neuroanatomy of memory and amnesia: a case for multiple memory systems. *Human Neurobiol.* 6, 93–105
- Wilson M.A. and McNaughton B.L. (1993) Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science* 261, 1055–1058
- Witelson S.F. (1989) Hand and sex differences in the isthmus of the human corpus callosum. *Brain* 112, 799–835
- Witelson S.F. and Kigar D.L. (1992) Sylvian fissure morphology and asymmetry in men and women: bilateral differences in relation to handedness in men. *J. Comp. Neurol.* 323, 326–340
- Wittling W.R. (1993) Emotion-related hemisphere asymmetry: subjective emotional responses to laterally presented films. *Cortex* 29, 431–438
- Zaidel E. (1985) Language in the right hemisphere. In: D.F. Benson and E. Zaidel (eds.) *The dual brain*. Guilford Press, New York
- Zippel H.P. (1973) (ed.) *Memory and transfer of information*. Plenum, New York
- Zola-Morgan S., Squire D.G., and Amaral D.G. (1986) Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *J. Neurosci.* 6, 2950–2967

Kapitel 8:

Künstliche neuronale Netze und künstliche Intelligenz

8.1 Gehirn und Computer im Vergleich

Neurobiologie und Neuroinformatik

Die Aufklärung von Hirnfunktionen ist mit zwei Metaphern verknüpft. Die Metapher «Menschen sind Tiere» weist auf den evolutionären Aspekt von Gehirn und Verhalten hin. Aus dem Vergleich von Verarbeitungsstrukturen unterschiedlich differenzierter Gehirne können Funktionsprinzipien abgeleitet werden. Die Metapher «Menschen sind [Bio-]Maschinen» betrachtet das Gehirn als hochkomplexen Computer. Modellvorstellungen über Verarbeitungsstrukturen, die der Steuerung von Verhaltensweisen bei Mensch und Tier zugrunde liegen, führen zur Konstruktion von Robotern, die mit «künstlicher Intelligenz» ausgerüstet sind. Der Anspruch besteht hier jedoch weniger im Bestreben, Gehirne zu kopieren – gesetzt den Fall, dies gelänge – sondern darin, von effizienten, ökonomischen Problemlösungen zu profitieren, die sich in der Evolution als *Patente der Natur* herausgebildet haben. Technisch von Interesse ist also weniger die «Hardware» als die «Software», das heißt die Algorithmen (Arbeitsanweisungen), die den Lösungswegen zugrunde liegen. Mit anderen Worten, es geht um Prinzipien von Zusammenhängen.

Ein Beispiel hierfür ist die stufenweise *parallele, interaktive Arbeitsweise* von Neuronensystemen, die in künstlichen neuronalen Netzen Anwendung findet. Ein solches Vernetzungsprinzip wurde erstmals im Auge des Pfeilschwanzkrebses «als laterale Inhibition» entdeckt (vgl. Kap. 3.5). Ein anderes der Hirnforschung entlehntes Prinzip ist die *parallel verteilte Datenverarbeitung*. Man versteht darunter die Gleichzeitigkeit von Verarbeitungsschritten in

verschiedenen Funktionsbereichen unter diversen Aspekten. Hierbei kann dieselbe Funktionsstruktur an der Lösung unterschiedlicher Aufgaben beteiligt sein und dieselbe Aufgabe durch Kooperation verschiedener Funktionsstrukturen gelöst werden. Dieses Prinzip förderte die Entwicklung von Parallelrechnern.

Vom Gehirn zum Neuro-Computer

Gehirne und herkömmliche Elektronengehirne haben gewisse Gemeinsamkeiten, aber auch gravierende Unterschiede (Tab. 8.1). Im Rechnen ist uns der Computer hinsichtlich Zuverlässigkeit und Geschwindigkeit weit überlegen. In der Bildverarbeitung (im Erkennen von Gegenständen, Gesichtern, Landschaftsszenen) ist es umgekehrt. Dies beruht auf unterschiedlicher Arbeitsweise. In der Bildverarbeitung sind Teilaufgaben zu lösen, was herkömmliche Computer nur nacheinander (seriell) abarbeiten können. Im Gehirn lassen sich zahlreiche Arbeitsgänge zur gleichen Zeit (parallel) durchführen. Auch in der Speicherung bestehen grundlegende Unterschiede. Das Gehirn verteilt Informationen assoziativ in Neuronennetzwerken. Der herkömmliche Computer hinterlegt Informationen nach Adressen. Werden wir gefragt, ob wir den Namen einer bestimmten Pflanze kennen, so können wir sofort mit Ja oder Nein antworten. Ein Computer müßte erst jede Liste seines Speichers durchforsten, ein Vorgang, der um so länger dauert, je mehr er weiß, das heißt gespeichert hat. Moderne Neurocomputer (Parallelrechner wie «Connection-Machine», «Synapse») berücksichtigen bereits neurobiologische Arbeitsprinzipien. Die Vorteile von Computern liegen vor allem darin, daß sie in relativ kurzer Zeit viele Möglichkeiten bewerten können.

Tabelle 8.1 Eigenschaften von Gehirn und Computer im Vergleich

Eigenschaft	Gehirn des Menschen	Herkömmliche Computer
Material	Ionen, Proteine, Lipide, Kohlenhydrate u.a.	Metalle, Halbleiter, Kunststoffe, Elektronen
Energie	chemisch (in Form von ATP) in jeder Zelle	Stromversorgung zentral
Funktionseinheiten	Neuronenschaltungen (Komponenten: Neurone)	Chips aus Logik-Bausteinen (Komponenten: Widerstände, Kondensatoren, Transistoren, Dioden u.a.)
Eingänge	fast unbegrenzt, variabel, steuerbar, kombinierbar	begrenzt, eindeutig festgelegt
Leitungsgeschwindigkeit	abhängig von physiko-chemischen Prozessen (in Nerven und Synapsen)	Lichtgeschwindigkeit (in Leitern)
Codierung von Information	Impulsfrequenz-Code [0–500 Hz]	Binärer Code [0/1]
Übermittlungszeit	entspricht Leitungsgeschwindigkeit	abhängig von der Länge des Code und dem System-Einheitstakt
Speicher	assoziativ, verteilt	adressiert, örtlich gebunden
Zugriff, Abruf	schnell	langsam
Arbeitsweise, Verarbeitungsschritte	überwiegend parallel, weitgehend programmierbar	überwiegend seriell, programmgebunden
Programme	mehrfach angelegt, anpassungsfähig	vorgegeben, starr
Arithmetik	begrenzt, fehlerhaft	unbegrenzt, fehlerfrei
Zeichenerkennung	zuverlässig, schnell (Echtzeit)	schlecht, langsam
Abstraktion, Generalisation	gut	kaum
Kreativität	groß	keine
Anpassungsfähigkeit, Lernfähigkeit	sehr hoch, Selbstorganisation	keine
Störung, (begrenzte Ausschaltung)	Regeneration, Selbstorganisation	meist Totalausfall

Neuroinformatik

Die Neuroinformatik verfolgt verschiedene Ziele: Die *klassische künstliche Intelligenz KI* repräsentiert Nachbildungen kognitiver Fähigkeiten auf jeweils begrenzten Bereichen menschlicher Experten mit Hilfe bestimmter Programme (Expertensysteme). Die Wissensbasis ist in Form von wenn/dann-Regeln abgefaßt: *Wenn* gewis-

se Beurteilungskriterien vorliegen, *dann* besteht ein bestimmter Befund oder Zusammenhang. Das Fernziel von KI liegt im symbolischen Modellieren kognitiver Prozesse mit Hilfe einer formalen Wissensrepräsentationssprache, der «language of thought». Da es häufig nicht gelingt, Wissen und Erfahrungen von Experten abstrakt zu formulieren, zeigt diese Entwicklung Grenzen. Besonders erfolgreich ist KI in

diagnostisch orientierten Anwendungsgebieten, zum Beispiel in der Medizin, in Kfz-Betrieben und im Bankgewerbe.

Die *moderne KI* orientiert sich nicht wie die klassische an der «Sprache des Denkens», sondern an Modellen, denen Neuronennetze des Gehirns zugrunde liegen. Wissen wird hier nicht durch Symbole oder Codes repräsentiert, sondern durch Netzwerkverknüpfungen. Modelle von Neuronennetzwerken MNN simulieren neurobiologisch erforschte Prinzipien von Informationsverarbeitungsprozessen. Sie treffen Voraussagen, die – im Experiment prüfbar – das Modell der Realität näher bringen. Ihre Aufgabe besteht darin, Hirnfunktionen zu verstehen und Verarbeitungsprinzipien zum Beispiel technologisch zu nutzen. Für die Modellierung intelligenten Verhaltens sind aber auch die Wechselwirkungen zwischen den Gehirnen der Individuen untereinander und deren Interaktionen mit ihren Umwelten in Betracht zu ziehen, also Netzwerke kommunizierender Menschen.

Künstliche Neuronale Netze KNN sind Rechnerarchitekturen, die Neuronennetze mit Hilfe verknüpfter Rechnelemente (Prozessoren) softwaremäßig nachbilden. Man kann ein KNN als Abbildungssystem auffassen, dessen Eingänge und Ausgänge vorgegeben werden und dessen Aufgabe darin besteht, den Zusammenhang zwischen Eingang und Ausgang herauszufinden. Das Netz gewinnt dadurch Eigenschaften eines Detektionssystems. KNNs haben breite Anwendung und lassen sich dort erfolgreich einsetzen, wo die klassische KI bislang keine Fortschritte erbrachte, zum Beispiel in der Bild-, Schrift- und Spracherkennung, Optimierung von Motorengeräuschen, Sprengstoff-Detektoren, Holzmaserungs-Detektoren, Auswertung von EEG-Ableitungen, sensomotorische Koordination von Handhabungsautomaten und Laufmaschinen.

Für problemlösenden Einsatz mit Aufgabenteilung stehen verschiedene Kombinationen (hybride Systeme) zur Wahl

- miteinander vernetzte KNNs
- Kombinationen von KI, KNN und MNN
- adaptive KNNs
- durch Verstärkung lernende KNNs

So beachtlich die Erfolge auf dem Gebiet der Neuroinformatik sind, muß doch betont wer-

den, daß hierbei die Leistungsfähigkeit von Neuronen nicht annähernd ausgeschöpft wird, von der eines Gehirns ganz zu schweigen.

8.2 Wie arbeitet ein künstliches Neuron?

Perceptron: Ein einfaches künstliches neuronales Netz

Der Psychologe Frank Rosenblatt entwickelte 1959 das erste neuronale Netz, genannt *Perceptron*. Es handelt sich dabei um ein einschichtiges Rasternetz bestehend aus 400 Fotozellen, die mit 512 neuronenhähnlichen Bausteinen in einer Ebene matrixartig verbunden sind. Mit Hilfe dieses parallelverarbeitenden Netzes können in begrenztem Maße Muster erkannt oder andere Zuordnungen getroffen werden. Wir wollen sein Arbeitsprinzip an einem simplen Beispiel studieren. Angenommen, eine Fast-Food-Kette möchte im Drive-In die Würzung von fünf Schnellgerichten automatisieren. Die Gerichte und Soßen sind codiert; wenn der Kunde ein Gericht gewählt hat, wird der Code gelesen, und der entsprechende Soßenspendert tritt in Aktion:

Bratwurst [1010] mit Senf [1100]
Currywurst [0101] mit Ketchup [0011]
Pommes frites [1100] mit Mayonaise [1001]
Salatteller [0011] mit Dressing [0110]
Apfelstrudel [0110] mit Vanillesauce [1110]

Es gibt verschiedene Möglichkeiten, diese Zuordnungen zu treffen. Ein Computerprogramm würde folgende Schritte *sequentiell* abarbeiten, wenn es darum geht, Bratwurst oder Currywurst mit Senf bzw. Ketchup zu beschicken:

Schritt 1: wenn Bratwurst, gehe zu **Schritt 2**,
andererseits zu **Schritt 3**
Schritt 2: verwende Senf. Ende
Schritt 3: verwende Ketchup

Ein Perceptron-Netz löst diese Aufgabe *parallel* verarbeitend. Die in Abbildung 8.1 (oben) dargestellte Matrix hat 4 Eingabe-Neurone (A–D) und 4 Ausgabe-Neurone (a–d). An den Schnittstellen, in denen sich Eingabe- und Ausgabeneurone kreuzen, können dauerhafte Verknüpfungen hergestellt werden: An diesen Verknüpfungspunkten kommuniziert eine Eingabe mit einer

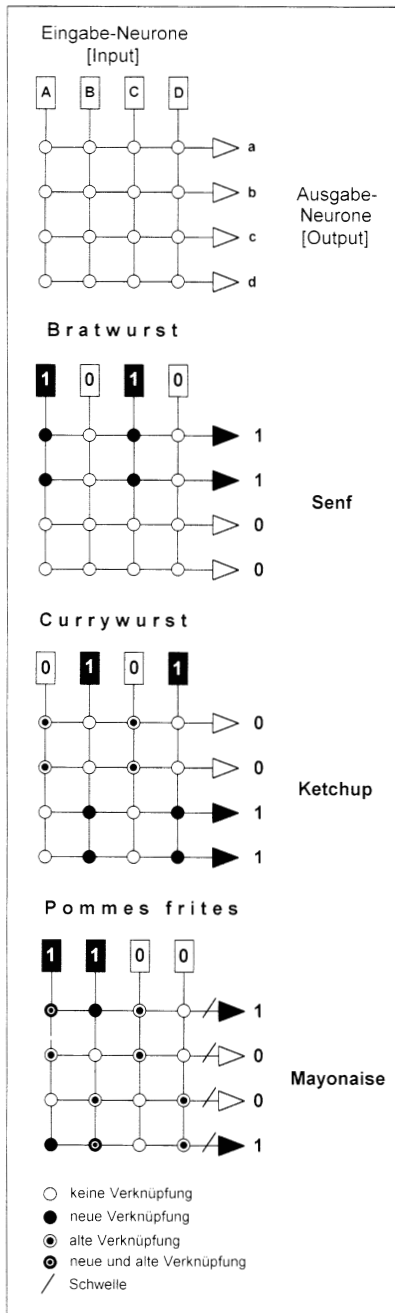


Abb. 8.1 Einschichtiges künstliches neuronales Netz für praktischen Einsatz bei der Zuordnung von Schnellgerichten und Würzsoßen. Das Netz wurde in drei Stufen (von oben nach unten) installiert, wobei neue Verknüpfungen für die aktuelle Aufgabe (zum Beispiel Currywurst/Ketchup) und alte Verknüpfungen für eine bereits beherrschte Aufgabe (Bratwurst/Senf) kenntlich gemacht worden sind

Ausgabe, das heißt Strom fließt nur an den Verknüpfungspunkten aus den vertikalen Eingabeleitungen in die horizontalen Ausgabeleitungen. Erscheint der Eingabe-Code [1010] für Bratwurst, soll diesem ein Ausgabe-Code [1100] für Senf entsprechen. Das Netz wird darauf trainiert, diese Zuordnung wie eine Hebb-Synapse zu behalten. Im installierten Netz sind dann die vier schwarz gekennzeichneten Verknüpfungen aktiv: Aa, Ab, Ca, Cb. In entsprechender Weise wird das Netzwerk für die anderen Gericht/Soßen-Kombinationen eingestellt.

Interessanterweise zeigt das Netz auch bei fehlerhaftem Eingabe-Code [10...] für Bratwurst den richtigen Ausgabe-Code [1100], denn, wenn A angeschaltet wird, fließt Strom nach a und b. Entsprechend führt eine fehlerhafte Eingabe [01...] bei Currywurst zur richtigen Ausgabe [0011], da beim Anschalten von B der Strom nach c und d fließt. Das, was hier zunächst als sinnvoll erscheinen mag, stellt sich jedoch als gravierendes Problem heraus, denn das installierte Netz arbeitet nur für Bratwurst/Senf und Currywurst/Ketchup korrekt. Soll nämlich dasselbe Netz auch die Zuordnungen Pommes frites/Mayonaise treffen, ergibt sich der falsche Ausgabe-Code [1111]. Ursache: Nach dem Anschalten von AB fließt Strom über alle Verknüpfungen (einschließlich der bereits bestehenden) in die Ausgänge a bis d.

Das Problem liegt bei den Ausgabe-Neuronen, die eigentlich nur dann antworten dürfen, wenn zwei (oder mehrere) Eingänge gleichzeitig angeschaltet sind, für Mayonaise also über die Verknüpfungen Aa und Ba sowie Ad und Bd. Versehen wir jedes Ausgabe-Neuron mit einer *Schwelle* (= 2), so wird dieser Forderung Rechnung getragen (Abb. 8.1, unten): Das Ausgabe-Neuron ist nur dann aktiv, wenn es von mehr als einem Eingabe-Neuron gleichzeitig ein Signal erhält. Jetzt arbeitet das Netz für die drei Gericht/Soßen-Kombinationen perfekt. Soll dasselbe Netz auch die Zuordnung Salatteller/Dressing treffen, sind ferner die Verknüpfungen Cc und Db herzustellen und für Apfelstrudel/Vanillesauce zusätzlich die Verknüpfung Da.

Im folgenden wollen wir auf UND-Logik (AND-Gate) in Verbindung mit Schwellwerten näher eingehen.

UND-Logik eines Automaten

Zum Einstieg in die Arbeitsweise von künstlichen Neuronen wählen wir eine einfache Aufgabe: Ein Automat soll nach Einwurf von zwei 1 DM Münzen (1 DM *und* 1 DM) eine Tafel Schokolade ausgeben. Die zugrundeliegende Logik entspricht einer UND-Operation (AND-Gate), die sich konventionell mit zwei seriellen Schaltern (S1, S2) durchführen läßt: Nur, wenn beide geschaltet sind, S1 *und* S2, wird der Stromkreis geschlossen und die Ausgabe des Automaten gesteuert (Abb. 8.2A).

Schwellenwerte und Synapsengewichte

Es gibt Neuronenschaltungen, die auf UND-Logik beruhen. Angenommen, ein Neuron (N) der Schicht i (N_i) erhält zwei erregende Eingänge von je einem Neuron der Schicht j ($N_{j=1}$ und $N_{j=2}$). Diese Eingänge heißen x_j und der Ausgang von Neuron N_i heißt y_i (Abb. 8.2B). Jeder der beiden Eingänge für sich, $x_{j=1}$ oder $x_{j=2}$, sei unterschwellig. Dann müssen beide gleichzeitig (koinzident) wirken, $x_{j=1}$ *und* $x_{j=2}$, damit N_i aktiv ist. Neuron N_i ist also ein *Koinzidenz-Detektor* (vgl. Kap. 2.6).

Diese Eigenschaft läßt sich mit Hilfe eines künstlichen Neurons N_i mathematisch simulieren (Abb. 8.2C). Seine beiden Zustände «aktiv» oder «nicht aktiv» werden mit den Zahlen 1 bzw. 0 beschrieben. Das Neuron addiert die beiden Eingänge $x_{j=1}$ und $x_{j=2}$ und vergleicht sie jeweils mit seinem Schwellenwert s_i . Hierzu werden die Eingänge x_j mit Gewichten (w_{ij}) multipliziert und summiert

$$\sum_{j=1}^{j=2} w_{ij} \cdot x_j$$

Davon wird s_i subtrahiert. Dann ergibt sich für den Ausgang y_i des Neurons N_i

$$y_i = f_i \left(\sum_{j=1}^{j=2} w_{ij} \cdot x_j - s_i \right)$$

(vgl. auch Abb. 8.3). Im vorliegenden Beispiel sei $s_i=1$ und $w_{ij}=1$. Eine Aktivierungsfunktion $f_i(x)$ stellt sicher, daß für $x < 1$ der Wert jeweils Null

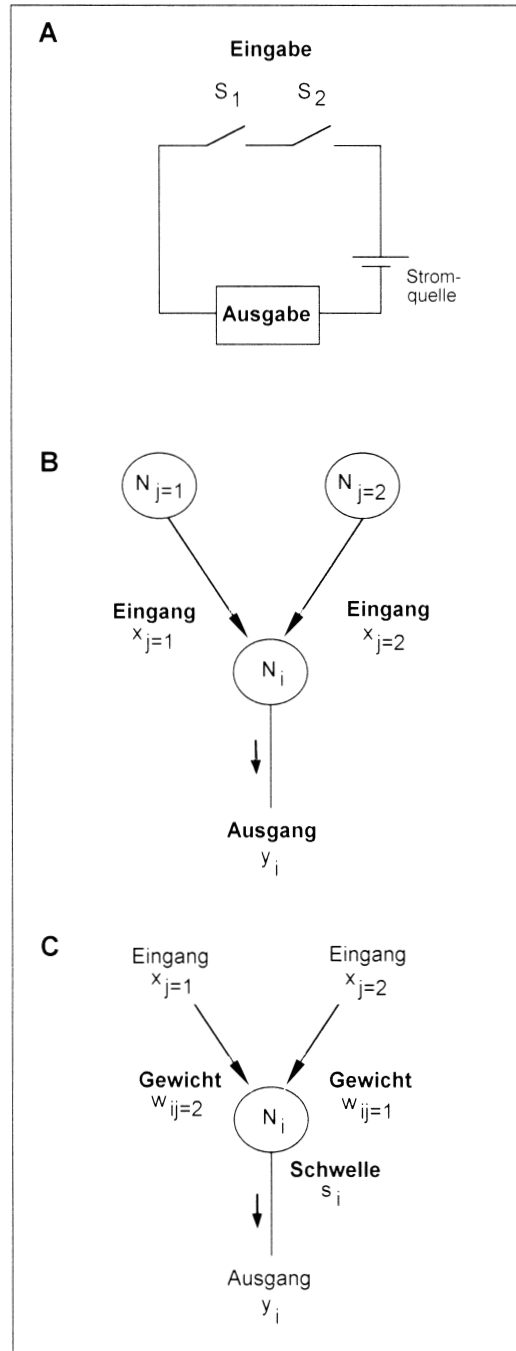


Abb. 8.2 A) Steuerung eines Automaten (Ausgabe) durch eine UND-Schaltung: S1, S2, seriell angeordnete Schalter. B) Koinzidenz-Detektorneuron. Jeder Eingang x_j für sich ist unterschwellig; beide gleichzeitig führen zu einem Ausgang. C) Künstliches Neuron. (Nach Disse et al. 1993)

ist und für $x \geq 1$ jeweils Eins ist. Dann gilt folgende Wertetabelle:

Eingabe $x_{j=1}$	Eingabe $x_{j=2}$	Ausgabe y_i
0	0	0
1	0	0
0	1	0
1	1	1

Das hier gewählte Beispiel ist – zwecks Veranschaulichung des Arbeitsprinzips – sehr einfach, so daß sich die Netzwerkparameter leicht abschätzen lassen. Die nächstfolgende kompliziertere Aufgabe läßt sich mit Hilfe eines zweischichtigen künstlichen neuronalen Netzes (KNN) lösen, in dem zahlreiche künstliche Neurone dieser Art miteinander verknüpft sind. Das Netz berechnet dann aus einer Eingabe eine Ausgabe und vergleicht diesen IST-Wert mit dem verlangten SOLL-Wert. Ein Lernalgorithmus (Lernregel) erlaubt, die Schwellen und die Gewichte solange zu verstellen, bis der IST-Wert gleich dem SOLL-Wert. Die Aufgabe des KNN besteht also darin, den Zusammenhang zwischen den Eingaben und Ausgaben herauszufinden. Das trainierte KNN erfüllt dann die Funktion eines Analysators bzw. Merkmalfilters (s. Kap. 8.3).

Das «Exklusiv-ODER»-Problem

Einschichtige neuronale Netze beherrschen die UND-Logik (AND-Gate) und die einfache ODER-Logik (OR-Gate). Ein wesentlicher Nachteil besteht jedoch darin, daß sich mit ihnen das Exklusiv-ODER (XOR) nicht simulieren läßt. Bei OR kann eine Ausgabe durch die eine oder andere Eingabe – aber auch durch beide gleichzeitig – bewirkt werden. Demgegenüber wird sie bei XOR entweder durch die eine oder andere Eingabe ausgelöst. Um dies zu erreichen, wird zwischen Eingabe- und Ausgabeschicht eine sogenannte versteckte Zwischenschicht (hidden layer) eingefügt, in der die beiden Eingänge E_1 und E_2 subtraktiv interagieren (vgl. Abb. 8.4). Jetzt ist das Ausgabeneuron nur dann aktiviert, wenn E_1 oder E_2 , nicht dagegen, wenn E_1 und E_2 gleichzeitig einwirken.

Mehrschichtige künstliche neuronale Netze mit Zwischenschichten führten auf dem Gebiet der Neuroinformatik zu einem entschei-

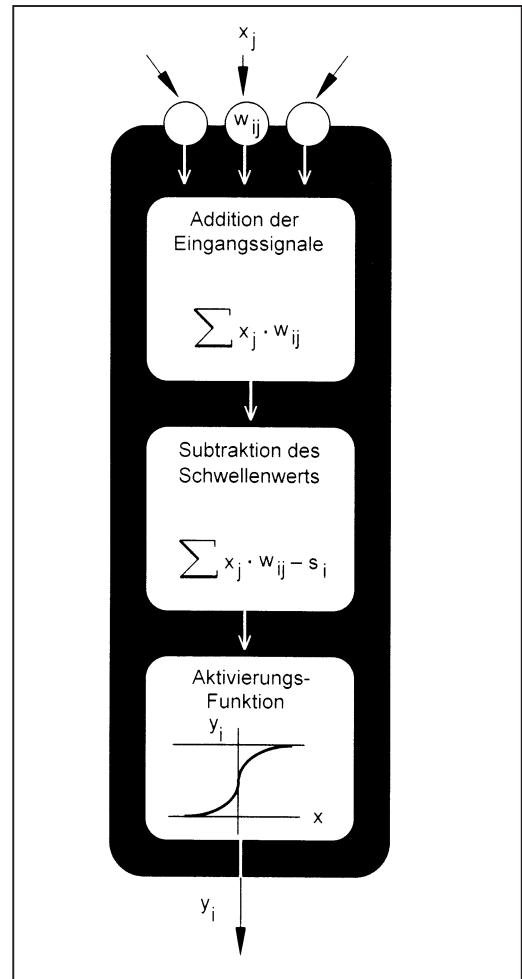


Abb. 8.3 Verarbeitungsschritte in einem künstlichen Neuron. (Nach Disse et al. 1993)

denen Durchbruch. Der große Vorteil dieser Netze liegt darin, daß sie komplexe Zusammenhänge zwischen Eingabe- und Ausgabewerten abbilden können.

8.3 Mehrschichtiges künstliches neuronales Netz

Netz-Topologie für eine Fallstudie

Im Krötenhirn hat sich in der Evolution ein Beute-Filtersystem herausgebildet, das von bewegten Objekten die Kantenlängen parallel l_p

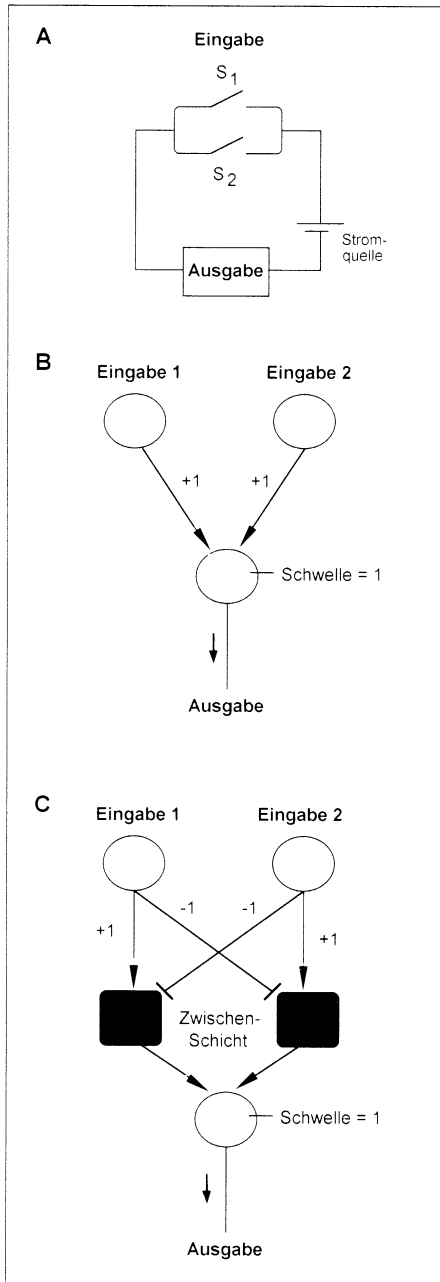


Abb. 8.4 A) Steuerung eines Automaten (Ausgabe) durch eine ODER-Schaltung; S_1 , S_2 , parallel angeordnete Schalter. B) Ausgabe neuron eines einschichtigen Netzes, das auf Eingabe 1 ODER Eingabe 2 antwortet, aber auch dann, wenn beide Eingaben gleichzeitig wirken. C) Ausgabe neuron eines zweischichtigen Netzes, das die Exklusiv-ODER-Bedingung erfüllt aufgrund subtraktiver (Linien mit Querstrich) Interaktionen der beiden Eingänge in der Zwischenschicht

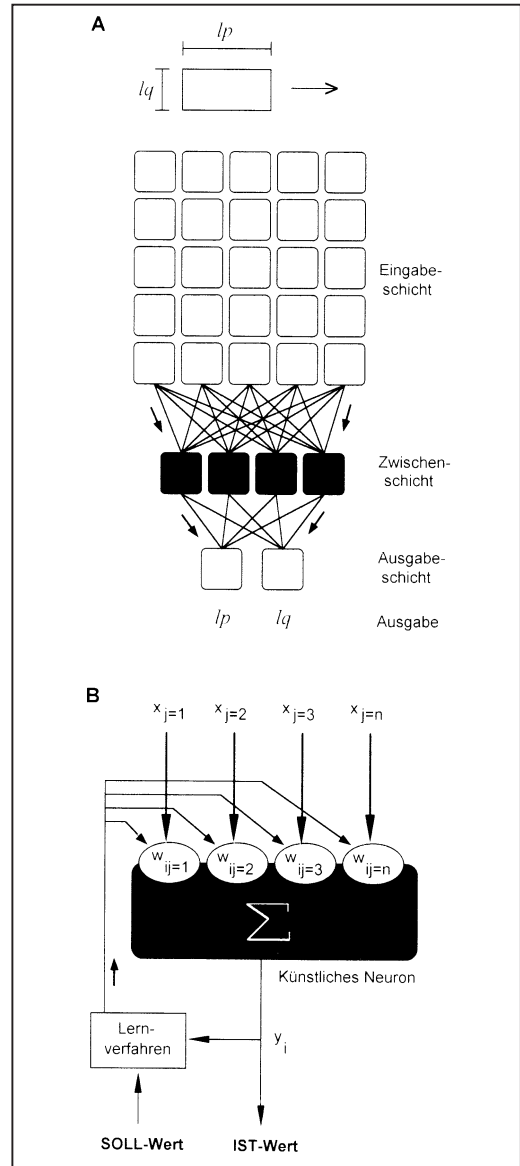


Abb. 8.5 A) Training eines zweischichtigen künstlichen neuronalen Netzes zur Bestimmung der Kantenlängen l_p und l_q eines mit konstanter Geschwindigkeit bewegten Objekts. B) SOLL-Wert/IST-Wert-Vergleich und Prinzip der Verstellung der Synapsengewichte w_{ij} eines künstlichen Neurons mit Hilfe des Backpropagation-Algorithmus (Lernverfahren); vgl. hierzu auch Abb. 8.3. (Nach Disse et al. 1993)

und quer l_q zur Bewegungsrichtung ausgewertet (vgl. Kap. 3.4). Im Prinzip kann eine ähnliche Aufgabe auch mit Hilfe eines KNN gelöst werden (Abb. 8.5A). Topologisch besteht das KNN

aus Eingabeschicht, Zwischen- und Ausgabeschicht. Das KNN ist zweischichtig, denn in der Eingabeschicht selbst findet keine Verarbeitung statt; sie besteht nicht aus künstlichen Neuronen entsprechend Abbildung 8.3. Die Eingabeschicht setzt sich aus einer quadratischen Matrix von $n \times n$ Neuronen zusammen (zum Beispiel $n=10$). Jedes Eingabeneuron ist mit jedem verarbeitenden Neuron der Zwischenschicht («hidden layer») verbunden. Die Neurone der Zwischenschicht sind ihrerseits mit zwei verarbeitenden Neuronen der Ausgabeschicht vollständig vernetzt.

Das KNN soll folgende Aufgabe bewältigen: In der Eingabeschicht wird ein rechtwinkliges Muster dargestellt; eines der beiden Ausgabeneurone soll die Kantenlänge l_p und das andere die Kantenlänge l_q bestimmen.

Vorverarbeitung und Training

Zunächst werden die Eingabemuster vorverarbeitet. Aus zwei kurz hintereinander aufgenommenen Video-Bildern des Objekts wird ein Differenzbild erstellt mit Hilfe eines algebraischen XOR-Verfahrens (Beispiele s. Abb. 8.6). Hierdurch läßt sich der zeitliche Vorgang der Bewegung des Musters in ein stationäres Bild umwandeln (die Bewegungsgeschwindigkeit bleibt für alle Eingabemuster konstant). Die Eingabe erfolgt mit Hilfe eines Mustergenerators. Das KNN wird nun auf eine Vielzahl von Differenzbildern trainiert, bis es die zugeordneten Dimensionen l_p und l_q jeweils berechnet, wobei der Fehler kleiner als 5 Prozent ist. Als Trainings-Algorithmus dient hier der Backpropagation-Algorithmus.

Das Training – bei dem das KNN aus seinen Fehlern jeweils lernt – verläuft nach folgendem Schema:

1. Vorlegen der Netzwerkparameter (w_{ij}) des KNN mit Zufallszahlen
2. Darstellen eines Eingabemusters (Differenzbild) in der Eingabeschicht (Abb. 8.5A und 8.6)
3. KNN berechnet l_p und l_q und liefert das Ergebnis in der Ausgabeschicht
4. Lernalgorithmus vergleicht diese IST-Ausgabe mit der SOLL-Ausgabe und korrigiert bei SOLL-Wert/IST-Wert-Abweichung die Netzwerkparameter (Abb. 8.5B)
5. Wiederholung der Schritte (2) bis (4) für verschiedene Eingabemuster bis die Differenz zwischen IST- und SOLL-Ausgabe für alle Eingabemuster hinreichend klein (<5%) ist

In Abbildung 8.7 sind Lernkurven dargestellt. Hierbei wurde die Anzahl der Neurone der Zwischenschicht variiert. Es wird deutlich, daß sich die Lerngeschwindigkeit von einer bestimmten Zwischenschichtgröße ab (etwa 20 Neurone) nicht mehr verbessert.

Netzwerkeigenschaften

Ein Vergleich der Eigenschaften dieses KNN mit denen eines biologischen Neuronennetzes zeigt interessante Gemeinsamkeiten:

Interpolation. Wird die Antwort des Netzes auf Muster geprüft, auf die es nicht trainiert wurde, dann vermag es, sinnvoll zu interpolieren.

Verteilung der Funktion. Die Funktionen des Netzes sind nicht lokal in einzelnen Neuronen begründet, sondern auf fast alle Neurone (Verknüpfungen) verteilt.

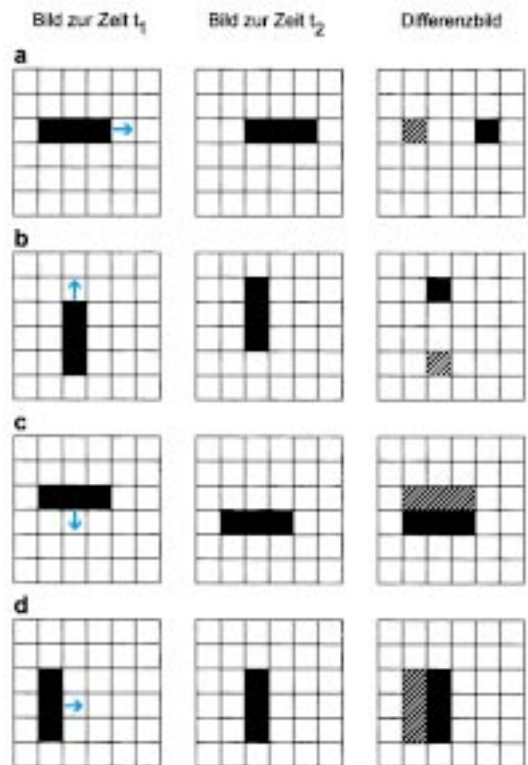


Abb. 8.6 Vorverarbeitung rechtwinkliger, mit konstanter Geschwindigkeit bewegter (s. Pfeil) Objekte für die Eingabematrix (Abb. 8.5 A) mit Hilfe der Differenzbildanalyse. a), b) Beute. c), d) Nicht-Beute (vgl. Abb. 3.7A). (Nach Disse et al. 1993)

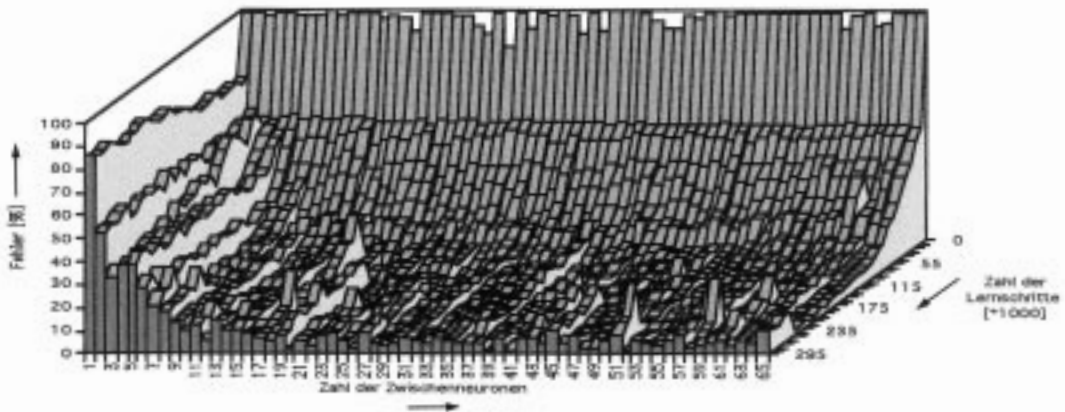


Abb. 8.7 Verlauf der Lernkurven des künstlichen neuronalen Netzes von Abb. 8.5 bei Variation der Anzahl der Neurone in der Zwischenschicht. (Nach Mahjouri-Gozarian 1997)

Robustheit. Dadurch, daß die Funktionen im Netzwerk verteilt sind, kommt es nach Ausschaltung eines Neurons nicht zum Totalausfall. Allerdings können einzelne Neurone der Zwischenschicht unterschiedlich wichtig sein.

Unterschiedliche Aufgaben der Neurone. Es gibt in dem Netz Neurone, die für das Training gebraucht werden (Initialisierung), und andere, die nach dem Training entbehrlich sind. Ferner gibt es solche, die für die Funktion des Netzes nach dem Training besonders wichtig sind. Wir veranschaulichen dies an einem Beispiel. Das KNN hat eine 10x10 Eingabematrix, 15 Zwischenneurone und 2 Ausgabeneurone für *lp* und *lq*. Die folgende Aufstellung zeigt in der oberen Reihe die nummerierten Zwischenneurone; in der unteren Reihe ist die durchschnittliche Fehlerrate der Ausgabeneurone angegeben, wenn eines dieser Zwischenneurone nach dem Training ausgeschaltet wird:

Neuron der Zwischenschicht:															
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
Fehler in %:															
5	6	5	55	53	14	50	7	52	6	6	8	10	5	41	

Nach Verlust des Zwischenneurons 2 beträgt der Fehler nur 6 Prozent; fällt jedoch Neuron 4 aus, dann beträgt der Fehler 55 Prozent. Werden nach dem Training die Neurone 1, 2, 3, 12 und 14 gleichzeitig ausgeschaltet, dann steigt der Fehler nur auf 16 Prozent. Kurzes Nachtraining senkt die Fehlerrate des Rest-KNN wieder unter 5 Prozent. Auch nach Ausschaltung

der «wichtigeren» Zwischenneurone – zum Beispiel Neuron 4 – kann der Fehler durch Nachtraining von 55 Prozent auf 9 Prozent gesenkt werden, jedoch nicht weiter. Anscheinend läßt sich die fehlende Funktion nicht vollständig auf die restlichen Neurone umverteilen.

Wenn man im trainierten Netz die Neurone 1, 2, 3, 12 und 14 entfernt, verbessert sich die Leistung des nachtrainierten Netzes sogar in der Zuordnungsgeschwindigkeit. Nachträgliches «Ausschneiden» von Verbindungen, die für das Training eines KNN gebraucht, für die Funktion danach jedoch entbehrlich sind, findet in der Neuroinformatik praktische Anwendung.

Neurobiologische Parallelen

Während der Gehirnentwicklung werden zunächst wesentlich mehr Neurone produziert als später gebraucht (vgl. Kap. 2.2 und 2.3), vergleichbar der Initialisierung eines KNN. Danach tritt selektiver Zelltod ein. Es folgt eine Phase, in der Verbindungen durch selektiven Synapsenverlust reduziert werden. Aus einer «amorphen» Struktur entsteht Neuroarchitektur.

Neuronenschaltungen führen als Funktionsmodule Teilaufgaben durch. Die Ausgabeneurone solcher Module können spezifische Antwortcharakteristika zeigen, wie die Beute-selektiven Neurone der Erdkröte (Kap. 3.4) oder die Gesichts-selektiven Neurone der Primaten (Kap. 3.5). Dabei steckt die Charakteristik nicht etwa

in einem solchen Neuron, sondern in seiner Verschaltung mit anderen Neuronen. Unter diesen Neuronen gibt es wiederum solche mit spezieller Reaktionscharakteristik und zahlreiche andere, die verschiedene Eingänge kaum oder gar nicht unterscheiden.

Die Neuronennetze des Neocortex zeichnen sich teilweise durch besondere Plastizität aus. Nach Ausschaltung eines Neuronenareals kann eine Teilfunktion zwar ausfallen; durch Training kann sie jedoch auf andere Neurone des Netzwerks umverteilt und wieder hergestellt werden. Wird in einem (sensorisch) unbeanspruchten Bereich ein neuer Algorithmus installiert, kann dasselbe Netzwerk eine Funktion ausüben, für die es nicht vorgesehen war. Wir sprechen von (sensorischer) Substitution oder Re-Modelling (vgl. Kap. 3.6 und 6.2). Daß hochgradig vernetzte Neurone fähig sind, durch Training (Anpassung von Synapsengewichten und Antwortschwellen) eine bestimmte Funktionsstruktur auszubilden, beweisen auch die künstlichen neuronalen Netze.

8.4 Bionik

Die Natur fand im Laufe der Evolution optimale Lösungen für sensorische und motorische Systeme, die im Überlebenskampf über Jahrmillionen getestet, verbessert und den jeweiligen Erfordernissen gegenüber angepaßt worden sind. Von diesen Patenten der Natur kann die Technik lernen. Die Forschungsrichtung, die sich hiermit befaßt, heißt Bionik (*Bio*[logie und Tech]*nik*). Der Begriff wurde 1957 von Jack Steel geprägt. Die Fragestellungen und Einsatzgebiete der Bionik sind groß. Im Zentrum des Interesses steht vor allem auch die medizinische Prothesentechnik. Eine Auswahl von aktuellen Projekten soll hier kurz vorgestellt werden.

Künstliche Retina

Unter künstlicher Retina versteht man verschiedene experimentelle Ansätze, die von computer-gesteuerten Kamerabildern bis zum «elektronischen Auge» reichen. Die künstliche Silizium-Retina besteht aus einem Chip, auf dem 50x50 Sensoren mit einem künstlichen

neuronalen Netz gekoppelt sind, das auf Bilder trainiert wird. Das «elektronische Auge» soll aktiv sehen, das heißt Objekte fokussieren, klassifizieren und erkennen können. Verschiedene Einsatzgebiete kommen in Frage: Kontrolle und Steuerung von Robotern und Automobilen, Unterstützung des Autofahrers beim Aufzeigen eventueller Gefahren und Gebäudeüberwachung.

Die Firma Intel hat ein analoges künstliches neuronales Netz im integrierten Schaltkreis «Etann» hergestellt. Der Chip beherbergt ein dreischichtiges neuronales Netz bestehend aus 64 Neuronen pro Schicht. Die Verarbeitungszeit beträgt 10 Synapsenwerte pro sec. In der Perspektive stehen digitale Neurocomputer, die bis zu 100 Milliarden Synapsenwerte pro Sekunde verarbeiten.

Retina-Implantat

Etwa 1,2 Mio. Menschen erblinden weltweit an einer Erkrankung der Retina (Retinitis pigmentosa), bei der die Photorezeptoren nicht funktionieren und damit keine Lichtstrahlen mehr in elektrische Impulse umwandeln können. Möglicherweise kann hier die Technik helfen, denn Strom fließt in elektrischen und neuronalen Schaltungen. Daß der Dialog zwischen Natur und Technik auf einfachster Stufe möglich ist, läßt sich zeigen, indem man zum Beispiel eine Nervenzelle aus dem Bauchmark eines Blutegels isoliert und mit einem elektronischen Chip in Verbindung bringt. Immer, wenn die Nervenzelle elektrische Potentiale bildet, registriert dies der Chip und umgekehrt. Die Schnittstelle zwischen Biologie und Elektronik ist hergestellt.

Die Grundlagenforschung entwickelt zur Zeit einen Mikrochip, der als teilweiser Ersatz für die Retina – im Augenhintergrund implantiert – visuelle Informationen in elektrische Impulse umwandeln und über den Sehnerven zum Gehirn leiten soll. Dieser 2 mm² kleine, 50 Mikrometer dünne Chip besteht aus Silikonbeschichtetem Polyimid-Kunststoff und ist vollgepackt mit Elektronik (etwa 10 000 Transistoren). Zielvorstellung ist eine Prothese bestehend aus einer Brille, an der eine Miniatur-Videocamera angebracht ist. Ihre Bilder werden digitalisiert und über Laserstrahlen dem Implantat zugeführt. Der Chip wandelt die Laser-

impulse in elektrische Impulse um, die an eine Matrix von Mikroelektroden weitergegeben werden. Jene stimulieren ein Areal retinaler Ganglienzellen, die ihre Axone via Sehnerv in das Gehirn entsenden.

Dazu müssen genügend Ganglienzellen intakt sein. Blinde Versuchspersonen, die an Retinitis leiden, berichten über Lichteindrücke, wenn Orte der Retina mit Hilfe von Mikroelektroden elektrisch stimuliert werden. Etwa 70 Prozent der retinalen Ganglienzellen sind bei ihnen intakt und antworten ortsgetreu, das heißt ihrer Position in der Retina entsprechend. In solchen Untersuchungen hat man auch herausgefunden, wie stark der Stimulationsstrom sein muß, um Ganglienzellen zu erregen und wie dicht Elektroden in der Matrix angeordnet werden müssen, um eine akzeptable visuelle Auflösung zu erreichen. In PET-Studien ließ sich zeigen, daß der visuelle Cortex aktiviert wird, wenn retinale Ganglienzellen elektrisch stimuliert werden.

Vermutlich wird noch einige Forschungszeit investiert werden müssen, bis die ersten Prototypen von Retina-Implantaten beim Menschen getestet werden können. Wenn überhaupt, so perfekt wie das Auge wird diese Sehhilfe nicht arbeiten können, denn die Retina ist entwicklungsgeschichtlich ein Teil des Zwischenhirns, in dem bereits komplexe Vorverarbeitungen visueller Informationen stattfinden. Allerdings ist das Großhirn sehr lernfähig und wird sich durch Re-Modelling auch mit neuen Signalzuordnungen kontextabhängig auseinandersetzen können.

Sensorische Substitution

Zur Verbesserung der Orientierung blinder Menschen werden auch andere biotechnische Wahrnehmungssysteme erforscht, zum Beispiel solche, die Ähnlichkeiten der Informationsverarbeitung nutzen, die zwischen der Netzhaut des Auges und der Haut des Körpers bestehen. Prinzipiell ist es dann möglich, bis zu einem gewissen Grade, mit der Haut zu «sehen».

Mit Hilfe eines lichtempfindlichen Sensors tastet der Blinde wie mit einer Stabtaschenlampe die Strukturen der Umgebung ab. Die optischen Signale werden in dem Batteriebetriebenen Sensor in Stromimpulse umgewan-

delt und auf einen Hautbereich des Unterarms in ein entsprechendes räumliches Hautsinnesmuster übersetzt. Mit Hilfe dieser Wahrnehmung können Konturen und Strukturen von Objekten der Umgebung Bedeutungen zugeordnet werden. Auch diese Art «Sehhilfe» profitiert von der Lernpotenz des Gehirns.

Cochlea-Implantat

Weiter als beim Retina-Implantat ist die Entwicklung auf dem Gebiet der Cochlea-Implantate des Innenohrs. Das hängt einerseits damit zusammen, daß die Retina als flächenhaftes, *zweidimensionales* Sinnes- und Neuronenfeld gestaltet ist, das Innenohr dagegen lediglich aus einem bandartigen, schneckenartig aufgerollten, eher *eindimensionalen* Sinnesfeld (Basilarmembran) besteht. Zum anderen findet im Innenohr keine der Retina vergleichbare neuronale Vorverarbeitung von Informationen statt. Hier gibt es nur Sinneszellen und abgreifende bzw. rückmeldende Fasern von Nervenzellen.

Beim Hörvorgang bringen die Schallwellen im Innenohr – abhängig von ihrer Frequenz – die Basilarmembran zum Schwingen und damit feine Haarzellen an unterschiedlichen Stellen zur Erregung. Der Hörnerv greift diese Signale ab und leitet sie zur Auswertung in das Gehirn. Sterben diese Haarzellen ab, dann besitzt das Innenohr nicht mehr die Möglichkeit, Schallreize in elektrische Erregungen umzuwandeln. Es ist inzwischen gelungen, diesen Mangel technisch zu überbrücken und damit tausenden Patienten das Gehör in Form eines Hörersatzes wiederzugeben. Ein winziges Chip-Mikrophon empfängt die Schallwellen und wandelt sie in elektrische Signale um. Diese werden elektronisch verstärkt, nach verschiedenen Frequenzbereichen gefiltert, radiomoduliert, demoduliert und zu Mikroelektroden geleitet, die mit den Hörnervfasern längs der Cochlea in Kontakt stehen. Die Fasern werden je nach Tonfrequenz an verschiedenen Orten der Basilarmembran stimuliert. Obwohl bei einfachen Implantaten dieser Art nur 16 verschiedene Orte erregt werden, ist es möglich, zu lernen, Sprache zu hören und zu verstehen. Auch hier besteht «High-Tech» eigentlich weniger in der Mikroelektronik als in der enormen Lernpotenz des Gehirns.

Roboter-Greifhand

Die menschliche Hand ist ein Meisterwerk der Evolution. Um eine Hand zu konstruieren, wäre ein immenser Computer- und Steuerungsaufwand erforderlich. Industriell werden daher relativ einfache Greifroboter als Handhabungsautomaten eingesetzt, bei denen Vorteile für bestimmte Zwecke genutzt werden, die die Hand nicht besitzt: Reproduzierbare Gleichförmigkeit, Stereotypie, konstante Geschwindigkeit. Es gibt aber auch gefährliche Einsatzgebiete, in denen die Eigenschaften menschlicher Hände gefragt sind. Fortschritte auf dem Wege zur künstlichen Hand erhofft man durch den Einsatz von neuronalen Netzen. Sie werden trainiert, Hand- und Greifbewegungen menschlicher Hände abzubilden und Bewegungssequenzen zu kategorisieren. Die zugeordneten Bewegungs-Module können durch übergeordnete neuronale Netze koordiniert, abgestimmt und angepaßt werden.

Kein künstliches Instrument könnte jedoch präziser arbeiten wie die menschliche Hand. Taktile Sinneswahrnehmungen und Bewegungen werden hier zur perfekten Einheit. Pro Quadratmillimeter sind auf der Fingerkuppe Hunderte von Rezeptoren angeordnet. Die Positionen der Finger werden durch Stellungssensoren in den Fingergelenken registriert. Die Entwicklung sensibler Roboterhände setzt daher detaillierte Untersuchungen der Handsensorik und der Hand-Gehirn-Interaktionen voraus.

Ein weiteres Problem liegt in der Nachahmung fließender Bewegungen der Motorik und der Arbeitsweise der Muskeln. Untersucht werden hierzu Kunstfasern, die sich unter bestimmten Bedingungen zusammenziehen und strecken. Durch Bündelung der Fasern läßt sich die Kraftentfaltung erhöhen. Allerdings sind die Kontraktionsprinzipien dieser Kunstmuskeln auch nicht annähernd vergleichbar denen, die der Kontraktion echter Muskeln zugrunde liegen (s. Anhang Abb. 9.2).

Arm- und Beinprothesen

Bei der muskelelektrischen Handprothese werden die bioelektrischen Potentiale der Beuger- und Streckermuskeln von der Armoberfläche mit Elektroden abgeleitet und für die Ansteuer-

ung einer Handgreifmechanik verwendet. Form, Farbe und Funktion der Prothese orientieren sich weitgehend am Original. Ohne Sinnesmeldungen bleiben jedoch die Hand- und Beinprothesen gefühllos. Moderne Prothesen sind daher mit Tastsensoren ausgestattet, die an den künstlichen Fingerspitzen und Fußsohlen befestigt werden. Auf diese Weise können die Patienten registrieren, wie fest sie auftreten bzw. zufassen müssen. Hierbei handelt es sich im Vergleich zur Natur noch um sehr einfach gestaltete Mechanorezeptoren: Ein an der Daumenkuppe befestigter Sensor registriert den Druck, der mit Hilfe einer kleinen, an der Armprothese angebrachten Batterie in ein elektrisches Signal transformiert wird. Der schwache elektrische Impuls stimuliert die Haut des Oberarms, was als Kribbeln empfunden wird. Je größer der Druck, desto stärker ist diese Empfindung. Das Gehirn lernt, mit dieser groben künstlichen Sensorik umzugehen.

8.5 Genetisches Programmieren

Bioniker *analysieren* Problemlösungen, die sich in der Evolution herausgebildet haben. Sie *simulieren* das Lösungsprinzip mit Hilfe eines Programms, um es dann in einem anderen Kontext vorteilhaft einzusetzen. Beim genetischen Programmieren dagegen entfalten die Programme ihre Eigenschaften nach evolutionären Prinzipien. Dabei wird *synthetisch* vorgegangen.

Genetische Algorithmen

Unter genetischen Algorithmen versteht man neuroinformatische Optimierungsverfahren, die nach dem Vorbild der natürlichen Selektion arbeiten. Aus zunächst willkürlich gewählten Lösungen entstehen durch einfache Transformationen neue Lösungen, von denen nur die besten für die nächste «Generation» akzeptiert werden.

Bei der neuroinformatischen Paarung wird durch einen *genetischen Algorithmus* das Erbgut (Genom) der Nachkommen festgelegt. Die genetischen Eigenschaften werden in einer Zahlenfolge codiert. Eine Fitness-Funktion ordnet

der Zahlenfolge einem numerischen Wert für die Überlebensfähigkeit zu. Ausgegangen wird von zufällig verteilten Eigenschaften im Genom der Population.

Mit Hilfe genetischer Algorithmen, die Prinzipien der sexuellen Fortpflanzung, Mutation und Selektion einbeziehen, entwickeln sich künstliche Individuen, die an ihre Aufgaben optimal angepaßt sind. Zu solchen Aufgaben gehören die Erkennung von Handschriften, das Auswerten von Filmbildern oder das Ermitteln kostengünstiger Fahrtrouten für den Fuhrpark eines Großunternehmens. Optimierungen sind wirtschaftlich von großem Interesse. Die Eigenschaften eines «Individuums», zum Beispiel einer Fahrtroute, sind dann in Zahlenfolgen codiert. Das genetische Verfahren startet mit einer Population zufällig gewählter Routen, die durch Rekombination Nachkommen erzeugen. Je billiger die Route, desto mehr setzt sie sich finanziell durch, desto höher ist ihre Fitness. Teure Routen sterben aus.

Artificial Life

Zu den Kriterien des Lebendigen zählen Reizbarkeit, Beweglichkeit, Energie- und Stoffwechsel, genetische Programme, Vermehrung, Weiterentwicklung und Anpassung an sich ändernde Umweltbedingungen. Was ist «Künstliches Leben», KL? Grenzgänger zwischen belebter und unbelebter Materie sind in gewisser Weise die Viren. Sie bestehen aus einem in einer Proteinhülle verpackten Stück genetischen Materials (DNA oder RNA). Sie besitzen keinen eigenen Stoffwechsel, vermögen jedoch den biochemischen Apparat der Wirtszelle auf Vermehrung neuer Viren ihrer Art zu programmieren. Hierbei sind sie auf die chemischen Bausteine der Wirtszelle angewiesen. In diesem Grenzbereich besteht Leben also nur noch aus einem Programm.

Digitale virtuelle Wesen bestehen ebenfalls aus Programmen, die für das Überleben ein Paar Instruktionen enthalten und sich im übrigen nach evolutionären Prinzipien entwickeln. Sie konkurrieren mit anderen Programmen um Rechenzeit und Speicherplatz und entfalten Strategien, die zum Beispiel mit parasitärer Lebensweise, Selbstzerstörung, Immunschutz und Durchbrechung von Immunbarrieren vergleich-

bar sind. Auch im Laufe künstlicher Evolution gibt es Phasen der Konstanz, des durchbrochenen Gleichgewichts, enormer Vielfalt und des selektiven Aussterbens.

Man kann Computer-gesteuerten Robotern beibringen, sich selbst zu programmieren, zum Beispiel aus einem Angebot sequentieller Programmbausteine jeweils eine Kombination auszuwählen, die zur Problemlösung führt. Beim *genetischen Programmieren* entwerfen die Computer ihre Programme selbst. Nur das Problem und ein paar Handlungsanweisungen werden gegeben. Für die genetische Codierung ist ein mathematisches Verfahren entwickelt worden. Das Problem kann eine Überlebensstrategie sein. In Anlehnung an das Prinzip evolutionärer Anpassung selektiert der Computer beim genetischen Programmieren die erfolgreichen Kombinationen aus, indem er ihre Fitness berechnet. Aus diesen Kombinationen rekombiniert er – zufallsbedingt – Nachkommen. Hierbei zeigt sich, daß die Nachkommen nicht nur das gestellte Problem, sondern auch neue Probleme besser und schneller lösen als ihre «Erzeuger». Wenn die Lebensbedingungen eingeschränkt werden, kann sich sogar plötzlich eine Population herausbilden, deren Überlebensstrategie ein besseres Erfolgsniveau erreicht.

Besonders interessant sind bei dieser Artificial-Life Forschung Untersuchungen über die Voraussetzungen, unter denen sich Gruppen bilden, Gruppenmitglieder interagieren und Gruppen gleicher oder unterschiedlicher Struktur kooperieren bzw. konkurrieren.

Das soll an einem einfachen Szenario erläutert werden. Die Wohngemeinschaft eines künstlichen Ökosystems auf begrenztem Raum besteht aus: (1) Beweglichen, mit Sensoren ausgestatteten Roboteragenten, (2) einem unbeweglichen, mit speziellem Wissen ausgestatteten Roboterkopf und (3) Licht aussendenden Türmen. Alle drei brauchen Betriebsenergie in Form von elektrischem Strom derselben Quelle. Der Strom der Leuchttürme geht auf Kosten der Beweglichkeit der Agenten. Der Agent vermag, die Lampen eine Zeitlang auszuschalten, indem er den Turm rammt; allerdings kann er ihn dann nicht mehr sehen, weil die Beleuchtung fehlt. Nach dem Ausschalten des Leuchtturms darf er an eine Steckdose fahren und selbst Strom tanken. Hier besteht jedoch ein Problem, denn es gibt – für ihn nicht erkenn-

bar – Steckdosen, die seinen Akku beim Anschließen entladen. Nur der Roboterkopf kennt den Dosenunterschied und kann den Agenten entsprechend warnen. Dafür wird er von ihm mit Strom versorgt, wozu er selbst nicht fähig ist. Wird er nicht betankt, merkt er sich diesen Agenten. Aus solchen wenigen Vorgaben entwickeln sich im Verlaufe künstlicher Evolution diverse Verhaltensstrategien, wie stromsparend Fahren, Energie verbrauchende Raser behindern, Türme leicht berühren und nicht umfahren, nach Kollision ein Stück zurücksetzen, Volltanken anstelle Schnellzapfen und mit Roboterkopf kooperieren.

Die KL-Forschung steht zweifellos am Anfang. Wohin sie sich entwickeln wird, ist nicht abzusehen.

8.6 Perspektiven

In einem Gespräch anlässlich des Sieges des Schachcomputers Deep Blue im Mai 1997 über den Schachweltmeister Garri Kasparow diskutierten Neurobiologen, Neuroinformatiker und Philosophen über die Leistungen menschlicher und künstlicher Intelligenz.

Der Neurobiologe weist auf die enorme integrative Fähigkeit des Gehirns hin, nämlich die ungeheure Informationsflut – insgesamt etwa 10^{3000} Funktionszustände – verarbeiten und bündeln zu können, so daß das entstehen kann, was unser Gehirn auszeichnet. Wir verfügen über einen Wortschatz, können Begriffe prägen, Bilder interpretieren, Kategorien bilden, Denken und Bewußtsein entfalten. Zweifellos kann die KI-Forschung sehr viel vom Gehirn lernen.

Der Neuroinformatiker vergleicht die Bauteile eines Hochleistungscomputers mit denen des Gehirns. Würde man einem Ingenieur die Nervenzellen eines Gehirns vorlegen und ihn auffordern, damit einen Computer zu bauen, wäre er überfordert. Im Vergleich mit den ihm vertrauten Bauelementen reagieren Neurone mit Antwortzeiten von tausendstel Sekunden sehr langsam. Als Bauelemente sind Nervenzellen auch zu ungenau, sie sind nicht baugleich. Dennoch können Ingenieure mit ihren Präzisionsbauteilen auch nicht annähernd ein so schnelles und perfektes Bildererkennen technisch realisieren. Auch das, was unser Gehirn routinemäßig alltäglich leistet, wäre für Computertechnik eine hoffnungslose Überforderung.

Der Philosoph überträgt das Phänomen, daß in unserem Gehirn von Geburt an etwa 10^{12} Neurone – mehr als Menschen auf dieser Welt – miteinander kommunizieren auf die Gesellschaft. Die Gesellschaft ist ebenfalls ein komplexes System, in dem (anstelle von Neuronen) Menschen mit bewußtseinsbegabten Gehirnen interagieren vernetzt mit Hilfe weltweiter computergestützter Kommunikationssysteme mit ISDN- und Web-Anschlüssen, Datenbanken und Internet. Es bildet sich ein neues selbstorganisierendes System. Welche Eigendynamik wird es entwickeln und welche Freiheitsgrade wird es haben?

- Um diese Prozesse zu beschreiben, zu verstehen und zu kontrollieren sind Hirnforscher, Informatiker, Psychologen, Sozial-, Geschichts-, Sprachwissenschaftler und Philosophen zur interdisziplinären Zusammenarbeit aufgefordert, nicht zuletzt deshalb, damit die entstehenden Strukturen zugunsten der Menschen durch Menschen beeinflussbar bleiben.

8.7 Zur Künstlichen Intelligenz halten wir verschiedene Punkte fest:

1. Gehirne und herkömmliche Computer unterscheiden sich unter anderem in der Strategie **paralleler** bzw. **serieller Informationsverarbeitung** und in der Art der Informationsspeicherung, das heißt assoziativ verteilt in Netzwerkverknüpfungen bzw. bürokratisch geordnet nach Adressen.
2. Mit dem Ziel **Künstlicher Intelligenz** KI verfolgt die Neuroinformatik verschiedene Wege. Klassische KI beruht auf symbolhaftem Modellieren und Codieren kognitiver Prozesse; das nach wenn/dann-Regeln abfragbare Wissen ist in Form von **Expertensystemen** niedergelegt. Dieser Entwicklung sind deutliche Grenzen gesetzt. Moderne KI orientiert sich mit der Entwicklung **Künstlicher Neuroner Netze** KNN an neurobiologischen Funktionsprinzipien. **Genetische Programme** entwickeln ihre Eigenschaften nach evolutionären Strategien. Es gibt Einsatzgebiete, die von den Vorteilen der verschiedenen KI-Richtungen (hybride Systeme) profitieren.
3. KNNs sind Rechnerarchitekturen, die Neuronennetzwerke mit Hilfe hochgradig verknüpfter Rechenelemente (künstliche Neurone) softwaremäßig nachbilden. KNNs haben bestimmte Architekturen (**Topologien**), zum Beispiel: Eingabeschicht, Zwischenschicht («hidden layer»), Ausgabeschicht. Die Aufgabe eines KNN besteht im allgemeinen darin, mit Hilfe eines **Lernalgorithmus** Zusammenhänge zwischen Eingaben und Ausgaben durch Training herauszufinden. Aus den Abweichungen zwischen Istwert und Sollwert werden jeweils die Verknüpfungparameter neu berechnet. Das KNN erhält damit zum Beispiel die Funktion eines Analysators.
4. KNNs besitzen einige Eigenschaften, die von natürlichen Neuronennetzen bekannt sind: **Redundanz** zahlreicher Neurone für die **Initialisierung** des Netzwerks; **Verteilung** einer Funktion auf verschiedene Neuronen(-Verknüpfungen); **Robustheit** einer Funktion beim Ausfall einiger Neurone; unterschiedliche **Wichtigkeit** einzelner Neurone; Optimierung durch nachträgliches **Eliminieren** von Neuronen, die der Initialisierung dienen.
5. Die Wechselwirkungen zwischen Gehirn, Körper und Umwelt sind Gegenstand von Simulationsmodellen. Die Forschungsrichtung **Bionik**, *Biologie* und *Tech|nik*, modelliert neurobiologische Funktionsprinzipien und wendet sie unter anderem für die medizinische **Prothesentechnik** an; Beispiele: Retina-Implantat, Cochlea-Implantat, Steuerung von Arm- und Beinprothesen. Von besonderem technologischen Interesse sind elektronische Augen, Roboter-Greifhände und schreitende Laufmaschinen für den Einsatz im unwegsamen Gelände.
6. **Genetische Algorithmen** sind neuroinformatische Optimierungsverfahren, die Prinzipien der Mutation, sexuellen Fortpflanzung (Rekombination) und Selektion berücksichtigen. Die Fitness orientiert sich am Optimierungserfolg, zum Beispiel dem Sich-durchsetzen wirtschaftlich kostengünstiger Lösungen. Hierbei übertreffen die «Nachkommen» ihre «Erzeuger».
7. In der **Artificial-Life** Forschung entwickeln Computer-gesteuerte Roboter (Agenten) ihre Programme zur Lösung von Problemen durch genetisches Programmieren. Das Problem kann eine Überlebensstrategie im Kampf mit konkurrierenden Agenten um knappe Ressourcen (zum Beispiel elektrischer Strom) sein. Forschungsziele gelten Fragen der Gruppenbildung und möglichen Formen der Interaktion zwischen verschiedenen Gruppenmitgliedern.

8.8 Literatur

- Alkon D. L. (1989) Gedächtnisspuren in Nervensystemen und künstlichen neuronalen Netzen. Spektrum Wiss. 9/89, 66–76
- Arbib M. A. (1989) Visuomotor coordination: neural models and perceptual robotics. In: J.-P. Ewert and M. A. Arbib (eds.) *Visuomotor coordination*. Plenum, New York
- Arbib M. A. (1987) *Brains, machines, and mathematics*. Springer, New York
- Arbib M. A. (1989) *The metaphorical brain 2: neural networks and beyond*. Wiley, New York
- Arbib M. A. (1997) Neural networks and neural computing. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Arkin R. C. (1992) Behavior-based robot navigation for extended domains. *Adaptive Behav.* 1, 201–225
- Bach-y-Rita P. (1972) Brain mechanisms in sensory substitution. Academic Press, New York
- Banfai P. (1985) *Das Cochlea Implantat*. Groos, Heidelberg
- Beste D. und Kälke M. (1997) Kopf oder Computer. *Spektrum Wiss.* 10/97, 34–48
- Braitenberg V. (1993) *Vehikel-Experimente mit kybernetischen Wesen*. Rowohlt, Reinbeck
- Brooks R. S. (1989) A robot that walks: emergent behaviors from a carefully evolved network. *Neural Comput.* 1, 253–262
- Cecconi F., Menczer F., and Belew R. K. (1996) Maturation and the evolution of imitative learning in artificial organisms. *Adaptive Behav.* 4(1), 29–50
- Colombetti M. and Dorigo M. (1994) Training agents to perform sequential behavior. *Adaptive Behav.* 2, 247–275
- Cruse H., Brunn D., Bartling Ch., Dean J., Dreifert M., Kindermann T., and Schmitz, J. (1995) Walking: a complex behavior controlled by simple networks. *Adaptive Behav.* 3(4), 385–418
- Churchland P. M. und Smith Churchland P. (1990) Künstliche Intelligenz II: Ist eine denkende Maschine möglich? *Spektrum Wiss.* 3/90, 47–54
- Crevier D. (1997) Artificial intelligence. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Delcomyn F. (1997) Insect models for robotics. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Disse, D., Ewert J. C., Hesebeck O., und Langer F. (1993) ODANN: Objektdimensionieren mit artifiziellen neuronalen Netzen ANN. Univ. Kassel, Kassel
- Eckmiller R., Hartmann G., and Hauske G. (1990) Parallel processing in neural systems and computers. Elsevier, Amsterdam
- Ewert J.-P., Fingerling, S., Bös S., and Hesebeck O. (1996) Sorting objects: a neuroethological principle obtained in toads, implemented by an artificial neuronal net. In: N. Elsner and H.-U. Schnitzler (eds.) *Brain and evolution*. Thieme, Stuttgart
- Fodor J. A. (1987) *The language of thought*. Crowell, New York
- Hambrecht F. T. (1997) Blindness, neural protheses. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Hinton G. E. (1989) Connectionist learning procedures. *Artificial Intelligence* 40, 185–234
- Hinton G. E. (1992) Wie neuronale Netze auf Erfahrung reagieren. *Spektrum Wiss.* 11/92, 134–143
- Holland J. H. (1992) *Genetische Algorithmen*. Spektrum Wiss. 9/92, 44–51
- Hollerbach J. M. (1997) Robotics. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Kinnebrock W. (1994) *Neuronale Netze: Grundlagen, Anwendungen, Beispiele*. Oldenbourg, München
- Köhle M. (1990) *Neurale Netze*. Springer, Wien
- Kohonen T. (1988) An introduction to neural computing. *Neural Networks* 1, 3–16
- Koy-Oberthür R. (1989) Perception by sensorimotor coordination in sensory substitution for the blind. In: J.-P. Ewert and M. A. Arbib (eds.) *Sensorimotor coordination*. Plenum, New York
- Kratzer K. P. (1990) *Neuronale Netze: Grundlagen und Anwendungen*. Hanser, München
- Loeb G. E. (1997) Cochlear prothesis. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Mahjouri-Goarian M. (1997) Zur Optimierung der Lernfunktionen des künstlichen neuronalen Backpropagation-Netzes «ODANN». Diplomarbeit Univ. Kassel, Kassel
- Mallot H. A. and Seelen W. von (1989) Why cortices? Neural networks for visual information processing. In: J.-P. Ewert and M. A. Arbib (eds.) *Visuomotor coordination*. Plenum, New York
- Malsburg von der, C. (1997) Self-organization in the brain. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Mataric M. J. (1996) Designing and understanding adaptive group behavior. *Adaptive Behav.* 4(1), 51–80
- Mazzetti A. (1992) *Praktische Einführung in neuronale Netze*. Heise, Hannover
- Meyering A. and Ritter H. (1992) *Visuelles Lernen mit neuronalen Netzen*. In: K. Reiss, M. Reiss, and H. Spandl (eds.) *Maschinelles Lernen*. Springer, Berlin
- Murciano A. and Millán J. del R. (1997) Learning signaling behaviors and specialization in cooperative agents. *Adaptive Behav.* 5(1), 5–28
- Nolfi S. and Parisi D. (1997) Learning to adapt to changing environments in evolving neural networks. *Adaptive Behav.* 5(1), 75–98
- Nolfi S., Elman J. L., and Parisi D. (1994) Learning and evolution in neural networks. *Adaptive Behav.* 3(1), 5–28
- Ram A., Arkin R., Boone G., and Pearce M. (1994) Using genetic algorithms to learn reactive control parameters for autonomous robotic navigation. *Adaptive Behav.* 2, 277–305
- Ritter H., Martinetz T., and Schulten K. (1991) *Neuronale Netze: Eine Einführung in die Neuroinformatik selbstorganisierender Netzwerke*. Addison-Wesley, München

- Rosenblatt F. (1958) The perceptron: a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol. Rev.* 65, 386–408
- Roush, W. (1995) Envisioning an artificial retina. *Science* 268, 637–638
- Rumelhart D.E., Hinton G.E., and McClelland J.L. (1986) A general framework for parallel distributed processing. In: D.E. Rumelhart, J.L. McClelland and PDP Research Group (eds.) *Parallel distributed processing: explorations in the microstructure of cognition*. MIT-Press, Cambridge MA
- Searle J.R. (1990) Künstliche Intelligenz I: Ist der menschliche Geist ein Computerprogramm? *Spektrum Wiss.* 3/90, 40–47
- Torras C. (1989) Sensorimotor integration in robots. In: J.-P. Ewert and M.A. Arbib (eds.) *Visuomotor coordination*. Plenum, New York
- Weidemann H.-J., Eltze J., and Pfeiffer F. (1993) Leg design based on biological principles. *Proc. 1993, IEEE Int. Conf. Robotics Automat* 6, 352–358
- Wittner B. S. and Denker J. S. (1988) Strategies for teaching layered networks classification tasks. *Proc. Neural Information Processing Systems*, Am. Inst. of Physics, New York
- Yamauchi B. M. and Beer R. D. (1994) Sequential behavior and learning in evolved dynamical neural networks. *Adaptive Behav.* 2, 219–246

Ein abschließender Dialog: Naturwissenschaftliches Erkennen und menschliches Erleben

Wir wollen die Fragestellung des einführenden Dialogs wieder aufgreifen und einen Schritt weiterführen: Was kann die Naturwissenschaft, insbesondere die Neurobiologie, zu unserem Selbstverständnis und zu unserem Verständnis der Wirklichkeit beitragen? In welchem Sinne können wir mit den Mitteln der Neurowissenschaft Antworten auf die Frage nach dem Denken und dem Bewußtsein finden?

Der Mensch deutet seine Welt

NAWI: In seinem Werk «Vom Ursprung und Ende der Metaphysik» charakterisiert der österreichische Sozialphilosoph Ernst Topitsch die Geschichte der Naturwissenschaften als eine Geschichte der fortschreitenden *Des-Illusionierung*. Der primitive Mensch verstand das Geschehen in seiner Umgebung anfangs als Wirkung handelnder Wesen seiner Art. Für ihn war der Blitz nicht eine elektrische Entladung in der Atmosphäre, sondern das Werk eines feuerschleudernden Übermenschen. Auch heute noch ist die Vorstellung des Blitzeschleuderns schön und menschlich ergreifend. Für den Meteorologen allerdings, der Analysen der Wetterlage und Aussagen über das künftige Geschehen machen will, ist sie nutzlos. Es gibt in unserer Begriffswelt offenbar nur eine Alternative: Menschlich ergreifende Vorstellungen ohne Möglichkeit der Voraussage für das zukünftige Geschehen oder rationale analytische Modelle mit der Möglichkeit einer Diagnose und einer Prognose.

GEWI: Sind Sie wirklich so sicher, daß man sich auf eine meteorologische Wettervorhersage für den konkreten Einzelfall besser verlassen kann als auf alte Bauernregeln oder auf magischen Wetterzauber? Auch diese Weisen der Weltbegegnung beruhen durchaus auf Beobachtung und Erfahrung. Beide Arten der Weltdeutung, von denen Sie sprechen, existieren heute nebeneinander wie eh und je. Neben der Welt der Wissenschaft gibt es die Welt der Alltagserfahrung, der Kunst und der Religion, die in fruchtbarem Nebeneinander zu unserer Lebensgestaltung beitragen. Auch die mythischen Vorstellungen der Frühzeit hatten durchaus ihren Prognosewert. Joseph sah Mißernten in Ägypten voraus und gründete auf diese Prognose eine zukunftsorientierte Strategie der Lager-

haltung. Das erst in jüngster Zeit erwachte Interesse unserer Schulmedizin für Methoden der chinesischen Naturheilkunde – wie zum Beispiel Akupunktur – zeigt, daß wir heute Phänomene wiederzuentdecken beginnen, die wir nur deshalb lange Zeit übersehen haben, weil sie sich nicht ohne weiteres in das wissenschaftliche Weltbild einfügen ließen.

NAWI: Der Vorteil der Naturwissenschaften besteht in einer fortschreitenden Erkenntnis durch Analyse von Kausalbeziehungen. Insofern handelt es sich bei den Bauernregeln um eine Sackgasse, die ohne Kenntnis der Kausalzusammenhänge wissenschaftlich nicht weiter entwicklungsfähig ist. Bei einigen Bauernregeln, zum Beispiel der Siebenschläfer-Regel – wie das Wetter am 27. Juni ist, so bleibt es die nächsten sieben Wochen –, kennen wir inzwischen aufgrund von Satellitenauswertungen meteorologische Kausalbeziehungen und Gesetzmäßigkeiten, die diese Regeln entmystifizieren. Auch die Akupunktur, die Sie erwähnen, gewinnt nicht zuletzt deshalb heute an Bedeutung, weil wir beginnen, im Sinne fortschreitender Erkenntnis die physiologischen Grundlagen – Schmerzausschaltung durch Freisetzung von Endorphinen – zu verstehen, woraus sich möglicherweise neue wissenschaftliche Aspekte und medizinische Strategien entwickeln lassen.

GEWI: In unserem einführenden Dialog war davon die Rede, daß auch das Denkgebäude der Naturwissenschaften auf einem metaphysischen Fundament im Sinne von Topitsch errichtet ist. Selbst bei einem überzeugten Rationalisten wie Karl Popper kann man lesen, – ich zitiere in Auszügen: «Weder ein logisches Argument noch die Erfahrung reichen aus zur Begründung der rationalistischen Einstellung; woraus folgt, daß jene Einstellung nicht selbst auf Argumente und Erfahrungen gegründet werden kann. Das bedeutet, daß ein Mensch, der die rationalistische Haltung einnimmt, so handelt, weil er ohne rationale Überlegung einen Vorschlag, einen Entschluß, einen Glauben oder ein Verhalten akzeptiert hat, das daher seinerseits irrational genannt werden muß. Was auch immer es sein mag – wir können es einen irrationalen *Glauben an die Vernunft* nennen. Unsere Wahl ist also offen. Es steht uns frei, eine Form des Irrationalismus zu wählen. Aber es steht uns in gleicher Weise frei, eine kritische Form des Rationalismus zu wählen, die offen ihre Grenzen zugibt, daß sie auf einer irrationalen Entscheidung beruht.» Im folgenden erläutert Popper dann die Gründe, die in seinen Augen die Entscheidung für einen kritischen Rationalismus nahelegen.

NAWI: Sind das nicht zum Teil eher philosophische Spitzfindigkeiten? Schließlich funktionieren die Naturwissenschaft und die aus ihren Ergebnissen entwickelten Anwendungen – trotz einer gewissen naturbedingten Fehlerhaftigkeit in den Meßmethoden. Niels Bohr hat in einem ähnlichen Zusammenhang einmal nachdenklich angemerkt: «Mit dem Geschirrwaschen ist es doch

genau wie mit der Sprache. Wir haben schmutziges Spülwasser und schmutzige Küchentücher, und doch gelingt es, damit die Teller und Gläser schließlich sauberzumachen. So haben wir in der Sprache unklare Begriffe und eine in ihrem Anwendungsbereich in unbekannter Weise eingeschränkte Logik, und doch gelingt es, damit Klarheit in unser Verständnis der Natur zu bringen». Auf eine einfache Formel gebracht: Durch Differenzbildung zweier Ereignisse (E_1 , E_2) werden mit ihnen gemeinsam auftretende Störungen oder Fehler (F) ausgeschaltet: $(E_1+F) - (E_2+F) = E_1 - E_2$, vorausgesetzt, daß die Störung konstant ist. Dieses Prinzip wird übrigens sehr erfolgreich zur Störungsausschaltung in der Elektrotechnik angewandt.

GEWI: Es geht nicht einfach nur um eine Ungenauigkeit oder Fehlerhaftigkeit in den Meßmethoden, sondern um die grundsätzliche Begrenztheit *jeder* Art von Erkenntnis. Das Problem ist also eher grundsätzlicher Natur. Aber Sie haben zweifellos Recht: Dem Naturwissenschaftler gelingt es, seine Wirklichkeit naturwissenschaftlich zu deuten – sonst wäre er ein schlechter Wissenschaftler. Aber was bedeutet das eigentlich? In durchaus vergleichbarer Weise gelingt es der Erdkröte, einen Teil ihrer Umwelt nach Maßgabe bestimmter Merkmalsbeziehungen zu deuten. Ebenso gelingt es dem mythischen Menschen der Frühzeit, seine Wirklichkeit mythisch zu deuten; dem Christen gelingt es, seine Wirklichkeit christlich zu deuten; dem Marxisten gelingt es, seine Wirklichkeit marxistisch zu deuten; dem Nihilisten gelingt es, seine Wirklichkeit nihilistisch zu deuten.

Was bedeutet eine solche Feststellung für das Verständnis unserer Weltauffassung? Jeder beurteilt die Wirklichkeit nach bestimmten ausgewählten Strukturen, die ihm als besonders wichtig erscheinen. Unser Weltbild ist immer das Ergebnis einer auswählenden Deutung. Diese Auswahl beruht letztlich auf mehr oder weniger bewußten Festlegungen, welche Strukturen der Wirklichkeit ich als wesentlich ansehen will. Um das Wesen einer fremden Weltdeutung zu verstehen, muß ich also nach den in ihr als wesentlich gesetzten Grundstrukturen fragen, bevor es Sinn hat, die fremde Deutung an meiner eigenen zu messen. Eine weitere Lehre aus dieser Einsicht: Die Berechtigung einer solchen Setzung, die ich für mich und meine Weltdeutung als das Selbstverständlichste von der Welt in Anspruch nehme, kann ich einem Andersdenkenden schlecht absprechen, zum einen würde ich dann selber unglaublich, zum anderen würde ich mir den Zugang zu dem Teil der Wirklichkeit verstellen, den der andere sieht. Die wichtigste Erkenntnis, die wir auf der Suche nach Wahrheit gewinnen können, ist die, daß es viele Wege zur Wahrheit gibt, daß wir alle voneinander lernen können – und sei es, indem wir gemeinsam aus unseren Fehlern lernen. Eine Weltanschauung dagegen, die die selbstgewählten Grenzen ihrer Wahrnehmungsfähigkeit aus dem Blick verliert und ihre Deutung der Welt für die einzig mögliche hält, nennen wir eine Ideologie. Würde die Erdkröte darauf beharren, es gäbe in ihrer Welt nur Beute-

objekte in Wurmgestalt, so wäre durch den Zusatz «nur» aus einer richtigen Teilbeobachtung eine Unwahrheit geworden.

NAWI: Einverstanden, mit einem ergänzenden Zusatz: Würde der Wissenschaftler, dessen Blickfeld durch die Wahl seiner Methoden eingeschränkt ist, aus den experimentellen Ergebnissen schließen, die Umwelt der Kröte werde «ausschließlich» durch längs oder quer zur Bewegungsrichtung ausgedehnte Objekte bestimmt, so wäre diese Folgerung ebenfalls nicht korrekt.

Ich erinnere mich in diesem Zusammenhang – wenn auch ungern – an eine kritische Bemerkung eines älteren, verehrten Kollegen. Er sagte, wir hätten in der Forschung über «*key-hole-peeping*» – Schlüssellochgucken – hinaus eigentlich nichts erreicht. In der Tat: Die Untersuchung eines Problems ist durch die Experimentalmethoden – durch das Schlüsselloch – begrenzt. Richtig ist aber auch, daß wir dasselbe Problem durch verschiedene Schlüssellöcher, mit verschiedenen Methoden also, betrachten, so daß eine umfassende Charakterisierung und Analyse möglich ist.

GEWI: Eine solche umfassende Charakterisierung und Analyse umfaßt allerdings ausschließlich den physikalischen oder biologischen Aspekt der Wirklichkeit. Was sie leistet, ist ein angenähertes modellhaftes Abbild dessen, was ich vom Ganzen der Wirklichkeit unter physikalischem oder biologischem Aspekt zu Gesicht bekomme. Und selbst im Rahmen dieses Aspekts bleibt ein solches modellhaftes Abbild immer vorläufig und unvollkommen. Es wird stets einem weiteren Fortschreiten unseres Wissens offen bleiben.

NAWI: Mir scheint, Sie verlangen vom Naturwissenschaftler eine fast übermenschliche Fähigkeit zur Selbstrelativierung.

Doch zurück zum normativen Anspruch der wissenschaftlichen Rationalität – welches sind Ihrer Meinung nach die Maßstäbe, nach denen wir uns orientieren sollen?

Das Orientierungsproblem

GEWI: Vielleicht kann ich dazu an den von Ihnen angeführten Zusammenhang von Erkenntnisfortschritt und Prognosefähigkeit anknüpfen. Die Entscheidung, den Wert von Vorstellungen über das Weltgeschehen allein an ihrem Prognosewert zu messen, erscheint mir durchaus willkürlich. Für mich ist damit die reale Bedeutung unserer Vorstellungen von der Welt nicht erschöpft. Ich sehe als weitere Aspekte die Einordnung der Möglichkeit innerer Erfahrung, die Einbindung des Individuums in ein Sinnganzes, die Schaffung eines Weltbildes – einer Kosmologie –, die Begründung einer Ethik, die Begründung und Erhaltung einer Kultur.

Ein Teil der vielfältigen Funktionen, die unser Zurechtfinden in der Welt ermöglichen, verlangt nach «menschlich ergreifenden Vorstellungen», ein anderer Teil nach «rational-analytischen Modellvorstellungen».

NAWI: Hier stimme ich Ihnen uneingeschränkt zu, auch wenn die Aspekte «innere Erfahrung» und «Sinnganzes» sicher noch einer Definition bedürfen.

GEWI: Was den neuzeitlichen Wissenschaftler mit dem Menschen der Frühzeit verbindet, ist der Grundgedanke einer kosmischen Ordnung. Nur haben die jeweiligen Weltbilder vielleicht unterschiedliche Schwerpunkte: Der Mensch der Frühzeit, für den Mythen und Religionen eine gewisse Vertrautheit mit der Welt herstellen, lebt in der Eingebundenheit in das Naturgeschehen und ist daher weniger auf Modellvorstellungen mit Prognosewert angewiesen. Der Mensch der Neuzeit tritt, soweit er die wissenschaftlich-analytische Denkweise übernommen hat, aus dieser Eingebundenheit heraus und lebt stattdessen in Modellvorstellungen mit Prognosewert. Der Physiker und Philosoph Carl Friedrich von Weizsäcker hat die Problematik dieser Entwicklung einmal treffend formuliert: «Man kann die Wirklichkeit objektivieren, indem man sie in ein Kausalgeflecht auflöst. Das Unternehmen ist erfolgreich; die Frage ist nur, was dabei verloren geht». Der Preis für die zunehmende Freiheit von der Natur zeigt sich – so würde ich es sehen – in zunehmender Orientierungslosigkeit. Werden die Menschen damit allein gelassen, kann das bis zu innerer Haltlosigkeit und äußerer Lebensunfähigkeit führen.

NAWI: Das sehe ich ganz anders. Es darf überhaupt nicht um die Frage gehen «was hülfte es dem Menschen, wenn er das Gehirn verstünde und nähme doch Schaden an seiner Seele». Dadurch, daß wir uns der Aufklärung von Lebensvorgängen durch kausalanalytische Forschung nähern, geht eigentlich noch nichts verloren. Nach meiner Überzeugung ist es genau umgekehrt: Der Mensch der Neuzeit lebt mit entwicklungsfähigen analytischen Modellen, die Diagnose- und Prognosewert, das heißt mathematisch faßbaren Wahrscheinlichkeitscharakter haben und damit wesentlich zu seiner Orientierung, Festigkeit und Lebensfähigkeit beitragen. Da unsere Deutungen offensichtlich von einer unterschiedlichen Sicht ausgehen, sollten wir vielleicht über die positiven Möglichkeiten und die Gefährdungen sprechen, die *jede* dieser Sichtweisen in sich birgt.

GEWI: Das ist ein guter Vorschlag. In der Tat: Wir brauchen die Fähigkeit zum naturwissenschaftlichen Denken, um uns in der von Technik und Wissenschaft geprägten Welt von heute zurechtzufinden. Zur Bewältigung dieses Teils unserer Wirklichkeit ist die Naturwissenschaft ebenso wichtig wie der aufgeklärte Umgang mit ihr. Die Methode der rational-analytischen Modellvorstellungen kann darüber hinaus einen wichtigen Teil zum verantwortlichen

Handeln in der Welt beitragen. Auf der rational-analytischen Ebene kann ich die aus einer Modellvorstellung abgeleiteten Prognosen mit dem wirklichen Geschehen vergleichen und die ursprüngliche Vorstellung anhand der Abweichung korrigieren, um die tatsächlichen Zusammenhänge auf dieser Ebene immer besser abzubilden. Dieser Weg kann mir auf der rational-analytischen Ebene die Vorläufigkeit und den Näherungscharakter allen Wissens bewußt machen und damit vielleicht eine Brücke zur Philosophie schlagen, die auf anderem, jedoch ebenfalls rationalem Weg das Problem der Beziehung zwischen Vorstellung und Wirklichkeit zum Thema hat.

Die Gefahr, die ich sehe, liegt nicht in den Modellvorstellungen selbst, sondern in der Vernachlässigung anderer Bereiche der Wirklichkeit, die von diesen Modellen nicht erfaßt werden. Die Gefahr einer solchen Entwicklung sehe ich vor allem bei den Wissenschaften vom Menschen, wo ich in den naturwissenschaftlich orientierten Richtungen in Medizin, Pädagogik, Psychologie und Soziologie eine wachsende Tendenz zur Reduktion des Menschen auf analytisch erfaßbare Bestandteile beobachte. Im Einführungsdialog haben wir das *nothing-else-buttery* genannt. In Beruf und Privatleben begegnen mir konkrete Auswirkungen dieser Tendenz auf die Gestaltung unseres Lebens und unserer Gesellschaft. Die Lebenswirklichkeit des Menschen, seine nicht austauschbare Subjektivität, gerät zunehmend aus dem Blickfeld. In diesem Sinne sehe ich einen Zusammenhang zwischen einer Tendenz zur *Absolutsetzung rational-analytischer Modellvorstellungen* und den Anzeichen einer Sinnkrise, die sich in einem wachsenden seelsorgerischen und psychotherapeutischen Beratungsbedarf, in der steigenden Nachfrage nach Lebenssinn verheißenden «Psycho-Angeboten», bis schließlich zur verzweifelten Flucht in den Drogenkonsum als vielfältige Erscheinungsformen zunehmender Orientierungslosigkeit zu erkennen gibt.

NAWI: Aber kann dies nicht in vielen Fällen auch die Folge einer *Absolutsetzung der Innerlichkeit* sein, die rational-analytisches Denken nicht mehr zuläßt und damit zur bewußten Abwendung von der äußeren Lebensrealität führt?

GEWI: Vielleicht gehen wir zumindest darin einig, daß die Gefahr gar nicht in der einen oder anderen Sichtweise selber liegt. Wo in unserer Gesellschaft Zeichen von Orientierungslosigkeit sichtbar werden, ist das vielmehr stets ein Indiz für ein gestörtes Zusammenspiel, für die nichtgelingende Integration dieser beiden Sichtweisen.

Wissenschaftliche Erklärungen lösen mythische Vorstellungen ab

NAWI: Richtig. Wir sind aber vom Thema abgekommen. Schauen wir zurück: Es ging mir um die Ablösung mythischer Vorstellungen durch rational-analy-

tische Modelle. Denken wir an die Geschichte der Chemie. Bis zur ersten Hälfte des 19. Jahrhunderts war es gelungen, eine Reihe von Stoffen der *unbelebten* Natur synthetisch herzustellen. Als dann für einige Stoffe der *belebten* Natur zwar eine Analyse, jedoch zunächst keine Synthese möglich war, vermutete man, daß diese Stoffe dank einer außerphysikalischen Lebenskraft, der «*vis vitalis*», ausschließlich im Organismus gebildet werden könnten. Mit der Entdeckung der Enzyme war es dann relativ einfach, bestimmte organische Stoffe auf enzymatischem Wege außerhalb der Zelle zu synthetisieren; damit mußte wieder eine außerphysikalische Komponente im Denken aufgegeben werden.

GEWI: Mir scheint, der Streit zwischen Mechanisten und Vitalisten war nicht deshalb so unsinnig, weil es keine *vis vitalis* im Sinne der Vitalisten gibt, sondern weil beide Positionen von der gleichen Grenzüberschreitung ausgingen – nur mit umgekehrtem Vorzeichen. Das «nichts als Physik» der Mechanisten war genauso unaufgeklärt wie der Existenzbeweis des Außerphysikalischen, der *vis vitalis*, durch die Vitalisten. Über außerphysikalische Aspekte kann ich mit den Mitteln der Physik nichts aussagen – ich kann sie weder widerlegen noch beweisen. Beide Versuche wären gleichermaßen unaufgeklärt. Die Harnstoffsynthese durch Friedrich Wöhler und der Nachweis der Enzymtätigkeit durch Eduard Buchner bedeuteten in ihrer Zeit einen entscheidenden Durchbruch. In der Rückschau bestätigen sie lediglich, daß für eine naturwissenschaftliche Deutung der Welt keine außerphysikalischen Annahmen nötig sind.

Erkenntnisebenen und Kategorienfehler

NAWI: Wenn ich Sie recht verstehe, stimmen Sie mit mir darin überein, daß man auch umgekehrt über physikalische Zusammenhänge mit den Mitteln der Geisteswissenschaft grundsätzlich und voraussetzungsgemäß nichts aussagen kann. Das wäre ebenfalls Grenzüberschreitung. Vielleicht sollten wir hier anstelle von Grenzen besser von Ebenen sprechen, von denen jede ein Kontinuum darstellt. Der Begriff Grenze impliziert ja – um nicht zu sagen verführt zur – Überschreitung. Die Fähigkeit, sich geistig auf verschiedenen Ebenen bewegen zu können, gibt uns – *Gott sei Dank* – die Freiheit, die Welt jeweils so zu begreifen, wie Sie es vorhin mit der Aufzählung einiger Aspekte unserer Vorstellungen von der Welt beschrieben haben. Die Sicht innerhalb jeder Ebene ist begrenzt; im Zuge fortschreitender Erkenntnis wird die Sicht erweitert, und es kommt zu legitimen Grenzverschiebungen. Bewegung innerhalb einer Ebene schließt die Möglichkeit der Bewegung in einer anderen Ebene nicht aus. Grenzüberschreitung in dem von Ihnen angesprochenen Sinne würde in meiner Terminologie heißen, Erfahrungen und Konzepte der einen Ebene verwenden zu wollen, um sich in einer anderen Ebene zurechtzufinden.

GEWI: Sprachlich gesehen, wäre das eine Vermischung von Begriffskategorien; die Philosophen sprechen deshalb von einem «Kategorienfehler».

NAWI: Eine solche Vermischung der Ebenen führt meines Erachtens zu der von Ihnen beschriebenen Orientierungslosigkeit. Dies wiederum erzeugt in uns Angst und Aggression. Ich meine, nicht den naturwissenschaftlichen Erkenntnissen müssen wir mißtrauen, sondern jenen Menschen, die diese Erkenntnisse zum Schaden der Menschheit mißbrauchen, die sich nur noch für das gentechnisch, medizintechnisch, computertechnisch *Machbare* interessieren. Mißtrauen ist ebenfalls angebracht gegenüber jenen, die zur Verfolgung bestimmter gesellschaftspolitischer Ziele in der Bevölkerung Angst vor naturwissenschaftlich-technischen Entwicklungen verbreiten. Davon zu unterscheiden sind die ehrlichen Bemühungen derer, die uns helfen, negative Auswirkungen wissenschaftlich-technischer Entwicklungen zu erkennen und die Probleme konstruktiv zu lösen.

GEWI: Einverstanden – wenn wir eine solche kritische Differenzierung ausdrücklich auch bei den Befürwortern des wissenschaftlich-technischen Fortschritts vornehmen.

Hirnforschung und Selbsterfahrung des Geistes

NAWI: Damit möchte ich meinen Faden wieder aufgreifen, nämlich die Ablösung mythischer Vorstellungen durch die naturwissenschaftliche Deutung der Wirklichkeit als ein Geflecht von Kausalzusammenhängen. Um ein weiteres Beispiel anzuführen: Auch die Entwicklung in der Neurophysiologie führt zu einem ständigen Fortschreiten rational-analytischer Modellvorstellungen. Einst glaubte man, daß sich Empfindungen ohne physikalisch meßbare Vorgänge mit unendlich großer Geschwindigkeit im Körper ausbreiten. Luigi Galvanis Beobachtungen führten jedoch im 18. Jahrhundert zu der Erkenntnis, daß sich die Erregungsleitung als ein elektrochemischer Vorgang an den Nervenfasern beschreiben läßt. Die Erregungsleitung und Informationsverarbeitung als Grundlage der Empfindungen ist heute nicht mehr Gegenstand außerphysikalischer Spekulationen, sondern Gegenstand nachprüfbarer Aussagen unter Verwendung physikalischer und chemischer Analysemethoden. Das Gleiche gilt für elementare Denkprozesse wie Erkennen, Entscheiden, Generalisieren. Sie beruhen letztlich auf der Aufnahme, Verarbeitung, Speicherung und dem Abrufen von Informationen. Die Grundlage dafür sind neurophysiologische Prozesse, zu deren Erklärung keinerlei unsere Erfahrungsmöglichkeiten überschreitende Einflüsse angenommen werden müssen. Für relativ einfache Vorgänge dieser Art bei Tieren und Menschen hat man bereits recht überzeugende Modelle entwickelt.

GEWI: An dieser Stelle sollten wir vielleicht eine Präzisierung vornehmen, um die Grenzen der naturwissenschaftlichen Fragestellung nicht aus den Augen zu verlieren. Aufnahme, Verarbeitung, Speicherung und Abruf von Informationen lassen sich nicht etwa mit dem gleichsetzen, was wir unter Geistigkeit und Bewußtsein des Menschen verstehen. Sie bezeichnen lediglich diejenigen Teilaspekte geistiger Funktionen, die der naturwissenschaftlichen Analyse zugänglich sind. Unter dem Wort *Geist* kann man sehr viel Verschiedenes verstehen; so unterschied Descartes als Grundbestandteile der Wirklichkeit Materie als «*res extensa*» – das ausgedehnte, körperlich existierende Sein – und Geist als «*res cogitans*» – das denkende oder bewußte Sein. Bei dem Begriff *Bewußtsein* schwingt für mich die Frage der Teilhabe des Menschen an einem übergreifenden Bewußtsein mit. In einer Minimaldefinition kann man unter Bewußtsein die Wahrnehmung der eigenen Wahrnehmung verstehen. Je nach Fachrichtung und weltanschaulichem Standort wird Bewußtsein verschieden gedeutet: Zum Beispiel in der Psychologie nach Karl Jaspers als das Ganze des augenblicklichen Seelenlebens, als die besondere Art des Erlebens, in der der Mensch seelische Vorgänge als gegenwärtig und in ihrer Zugehörigkeit zum Ich erfährt. Oder in der Philosophie als Gewißheit des «Ich selbst» in den Akten des Denkens und Wahrnehmens, als oberster einheitsstiftender Bezugspunkt des Denkens und der Erfahrung.

Unabhängig von all diesen Definitionen und Deutungen spiegelt sich im Bewußtsein die Einzigartigkeit jedes Menschen wider. Es ermöglicht ihm die Erfahrung von Identität in allen Veränderungen seiner Lebensgeschichte und zugleich die Distanz zu sich selbst als Grundlage von denkender Einsicht, Willensfreiheit und verantwortlich planmäßigem Handeln. Dies ist nicht unmittelbar in eine uns verständliche Sprache von Neuronenschaltungen übersetzbar. Die Analyse der Vernunft – Bewußtsein, Geist – durch sich selbst in Philosophie und Psychologie folgt anderen Gesetzen und Methoden als die neurophysiologische Analyse von Hirnfunktionen.

NAWI: Einverstanden. Sie sprechen hier zwei unterschiedliche Erkenntnis-ebenen an, die ich bei dem Neurophysiologen Otto Creutzfeldt sehr klar herausgearbeitet finde: «Als vernünftiges Wesen kann der Mensch sinnvoll über sich und seine Vernunft nachdenken, ohne ein Wissen über die neurophysiologischen Voraussetzungen dieses Nachdenkens zu besitzen. Die Kenntnis der Lokalisation der Voraussetzung dieser Funktionen wird keine neue Erkenntnistheorie oder Logik schaffen, obwohl dies von einer analytischen Philosophie des Geistes oder einer evolutionären Erkenntnistheorie erwartet wird. Sie wird dem Menschen aber helfen, sein Gehirn und seine Funktionsstörungen besser zu verstehen und sein Wissen über die Phänomene des Lebens zu erweitern. Doch besteht immer wieder die Versuchung, die philosophisch-psychologische Systematik der Analyse des Erkennens, Denkens und Handelns unmittelbar auch auf die Hirnmechanismen und Hirnregionen zu übertragen, auf die sie

angewiesen sind. So wird sozusagen ein philosophisch-psychologisches Erkenntnischema direkt auf die Hirnrinde projiziert oder, in der modernen Neurophysiologie, in der Aktivität einzelner Neurone gesucht. Dies ist ein erkenntnistheoretischer Fehler, der auf der irrigen Annahme beruht, daß die Strategien des Gehirns identisch mit den Strategien der Vernunft seien, so wie diese sich aus ihrer Selbsterfahrung versteht».

GEWI: Der erkenntnistheoretische Fehler, wie es Otto Creutzfeldt zutreffend nennt, ist genau das, was die Philosophen einen Kategorienfehler nennen würden.

NAWI: Creutzfeldt skizziert dann den aktuellen Streit über das Verhältnis von Gehirn und Geist: «In den letzten Jahren ist eine lebhafte Diskussion über die Beziehungen zwischen Gehirn und Geist entbrannt, bei der auf der einen Seite Exponenten des *materialistischen Monismus* stehen, die annehmen, daß die Prozesse des Denkens, Erkennens und Handelns identisch mit neuronalen Aktivitäten seien, die ihnen – als Postulat – zugrunde liegen. Die entgegengesetzte *dualistische Position* fordert, daß dem Gehirn ein höherer Mechanismus übergeordnet sei, der die Aktivitäten als «Selbstbewußter Geist» zusammenfaßt. Eine [verwandte] Position ist die, daß Geist als eine Funktion der Maschinerie des Gehirns bei einem bestimmten Komplexitätsgrad dieser Maschine sozusagen von selbst in Erscheinung trete, dann allerdings auch als Geist Kontrolle über diese Maschine gewinne. Im wesentlichen geht es [bei allen diesen Positionen] um die Frage der kausalen Beziehung zwischen Geist als einem nicht-physikalischen Phänomen und dem Gehirn als einem Gegenstand der physikalischen Welt. Gegenüber dem Bedürfnis nach einer eindeutigen Klärung der Beziehungen zwischen Gehirn und Geist in der einen oder anderen Weise muß [jedoch] betont werden, daß es sich [bei der Erforschung des Gehirns und bei der Selbsterfahrung des Geistes] im Prinzip um *verschiedene Weisen der Erkenntnis* und des Selbstverständnisses des Menschen handelt. Gehirnmechanismen sind naturwissenschaftlicher Analyse zugänglich und mögen – im Prinzip – verstehbar sein. Sie bleiben aber Hirnmechanismen. Vernunft, Geist und Selbstbewußtsein können sich nur aus sich selbst verstehen und entziehen sich ihrem Wesen nach naturwissenschaftlicher Methode.»

Neurobiologische Modelle elementarer Denkprozesse

GEWI: Dieser Analyse von Otto Creutzfeldt kann ich voll zustimmen.

NAWI: Allerdings halte ich es nicht für ausgeschlossen, daß die Neurobiologie Prozesse aufklären wird, die Denkprozessen äquivalent sind. Unter Denken verstehe ich den zwischen Informationsaufnahme und Handlung oder Infor-

mationsabgabe zwischengeschalteten Prozeß der Informationsverarbeitung beim Menschen. Als psychischer Prozeß setzt Denken die Repräsentation der eingehenden Information als Denkgegenstand oder -inhalt voraus. Diese Repräsentation erfolgt in Form unterschiedlich strukturierter und unterschiedlich leistungsfähiger Codes. Hinsichtlich Beschaffenheit und Leistungsfähigkeit lassen sich drei Codes unterscheiden, für die phylo -und ontogenetisch eine hierarchische Stufenfolge feststellbar ist. Auf der untersten Stufe der Repräsentation erfolgt die Codierung und Speicherung von situationsbezogenen Handlungsmustern mittels sensomotorischer Codes. Durch Übertragung solcher Handlungsmuster auf neue Situationen oder durch Veränderung bereits bestehender Handlungsmuster auf dem Wege der Koordination mit anderen Handlungsmustern sind auf dieser Stufe bereits einfache Denkleistungen möglich. Eine höhere Stufe stellt die bildhaft-anschauliche Repräsentation des anschaulichen Denkens dar, wobei Denkopoperationen losgelöst vom unmittelbaren Handlungsvollzug stattfinden. Die höchste Stufe der Repräsentation ist gekennzeichnet durch die psychische Repräsentation der Denkgegenstände in Form von symbolischen Codes oder Zeichensystemen. Diese von der konkreten Situation loslösbaren abstrahierenden Codes zeichnen sich dadurch aus, daß ihre Zeichen relativ frei nach bestimmten Regelsystemen kombiniert werden können.

GEWI: In der Sprache der Informationsverarbeitung und der logischen Operationen scheint mir das eine schlüssige modellhafte Beschreibung. Wie schätzen Sie die konkreten Möglichkeiten ein, neurobiologische Mechanismen aufzuklären, die diesen Denkopoperationen äquivalent sind?

NAWI: Die Erforschung neuronaler Funktionsprinzipien bei Tieren, deren Schaltkreise aus vergleichsweise wenigen Funktionseinheiten aufgebaut sind, kann zum Verständnis komplexer Funktionssysteme beitragen. Beispiel für solche relativ einfachen Funktionsbeziehungen sind *sensomotorische Codes*, die als Bestandteile von Auslösesystemen der Verhaltenssteuerung dienen. Ich bin durchaus zuversichtlich, daß die Neurobiologie nennenswerte Beiträge zur Frage nach den neurophysiologischen Grundlagen des Denkens erbringen wird, zum Beispiel durch vergleichende Analyse von Auslösesystemen unterschiedlicher Komplexität sowie durch die Erforschung von neuronalen Prozessen, die spontanem Verhalten und der situationsbezogenen Abwandlung von Verhaltensmustern zugeordnet sind. Durch den Einsatz neuer Untersuchungsmethoden, die es zum Beispiel erlauben, das Aktivitätsmuster zahlreicher Neurone aus verschiedenen Hirnbereichen unter bestimmten inneren und äußeren Bedingungen gleichzeitig zu erfassen, könnten wir in Verbindung mit weiterentwickelten Computern einer umfassenden neurophysiologischen Betrachtung des Denkens, und mit ihr, der Frage nach den neuralen Korrelaten des Bewußtseins näher kommen. Dies mag heute noch etwas utopisch klingen,

es wäre jedoch ebenso vermessen, diese Möglichkeit grundsätzlich auszuschließen, nur weil uns im Moment das erforderliche Werkzeug fehlt. Bereits heute können wir mit Hilfe der Positronenemissions-Tomographie dem Gehirn eines Menschen beim Denken – zum Beispiel bei der Lösung einer Aufgabe – zusehen. Wir können auf diese Weise beobachten, wie sich die Aktivitäten von Neuronenpopulationen in verschiedenen Teilen des Gehirns gleichzeitig oder nacheinander verändern. Vollständig verstehen können wir diese Abbildung des Denkprozesses allerdings noch nicht. Zweifellos werden zur weiteren Erforschung neue Konzepte und Methoden notwendig sein.

Die Naturwissenschaften selber helfen mir bei jedem Schritt auf diesem Wege, die Grenzen meiner Erkenntnis illusionslos zu erkennen: «Das schönste Glück des denkenden Menschen ist, das Erforschliche erforscht zu haben und das Unerforschliche ruhig zu verehren.» So hat es schon Goethe ausgedrückt.

GEWI: Noch eine Anmerkung zum Wortgebrauch. Statt von den physiologischen Grundlagen des Denkens sollten wir besser neutral von seinen physiologischen *Entsprechungen* reden. Was letzten Endes wem zugrundeliegt, ist eine Frage der Weltanschauung und des kulturgeschichtlichen Standortes. Mit Hilfe der Neurobiologie und der Computertechnologie können wir immer umfassendere Aussagen über die physiologischen Entsprechungen unseres Denkens machen, das heißt über den physikalisch-chemisch faßbaren Teilaspekt. In der Faszination, durch derartige Erfolgsaussichten den Aspekt nicht aus dem Auge zu verlieren, daß das Leben letztlich nicht nur naturwissenschaftliche, sondern ganzheitliche Anforderungen an uns stellt – das scheint mir eine der wichtigsten Aufgaben der Zukunft zu sein.

Literatur

- Arbib M. A. (1985) In search of the person. Philosophical exploration in cognitive science. Univ. of Massachusetts Press, Amherst
- Autrum H. (1975) Möglichkeiten und Grenzen der Biologie. In: H. Autrum (Hrsg.) *Biologie-Entdeckung einer Ordnung*. Deutscher Taschenbuch Verlag, München
- Beck D. (1981) Krankheit als Selbstheilung. Wie körperliche Krankheiten ein Versuch zu seelischer Heilung sein können. Insel, Frankfurt
- Benesch H. (1977) Der Ursprung des Geistes. Wie entstand unser Bewußtsein – wie wird Psychisches in uns hergestellt? Deutsche Verlagsanstalt, Stuttgart
- Büchner F. (1985) Der Mensch in der Sicht moderner Medizin. Herder, Freiburg
- Carrier M. and Mittelstraß J. (1989) Geist, Gehirn, Verhalten. Das Leib-Seele-Problem und die Philosophie der Psychologie. de Gruyter, Berlin
- Changeux J.P. (1984) Der neuronale Mensch. Wie die Seele funktioniert – die Entdeckungen der neuen Gehirnforschung. Rowohlt, Hamburg
- Creutzfeldt O. D. (1981) Bewußtsein und Selbstbewußtsein als neurophysiologisches Problem der Philosophie. In: A. Peisl und A. Mohler (Hrsg.) *Reproduktion des Menschen. Beiträge zu einer interdisziplinären Anthropologie*. Schriften der Carl-Friedrich-von-Siemens-Stiftung. Band 5, Ullstein, Frankfurt
- Creutzfeldt O. D. (1981) Philosophische Probleme der Neurophysiologie. In: H. Rössner (Hrsg.) *Rückblick in die Zukunft. Beiträge zur Lage in den achtziger Jahren*. Severin und Siedler, Berlin
- Creutzfeldt O. D. (1986) Gehirn und Geist. Bursfelder Universitätsreden Heft 5. Verlag Göttinger Tageblatt, Göttingen
- Crick F. (1994) Was die Seele wirklich ist. Die naturwissenschaftliche Erforschung des Bewußtseins. Artemis und Winkler, München
- Eccles J. C. (1975) Wahrheit und Wirklichkeit. Springer, Berlin
- Eccles J. C. (1981) Die menschliche Persönlichkeit: Ein wissenschaftliches und ein philosophisches Problem. *Naturwiss. Rundschau* 34, 227–237
- Eccles J. C. (1984) Das Gehirn des Menschen. Piper, München
- Eccles J. C. (1994) Wie das Selbst sein Gehirn steuert. Piper, München
- Eccles J. C. und Robinson D. N. (1985) Das Wunder des Menschseins – Gehirn und Geist. Piper, München
- Engel G. L. (1977) The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science* 196, 129–136
- Engelhardt D. von (1982) Betrachtungen zur Grundstruktur der medizinischen Ethik. In: A. J. Buch und J. Splett (Hrsg.) *Wissenschaft-Technik-Humanität*. Knecht, Frankfurt
- Gräb W. und Kaiser C. (1995) (Hrsg.) *Urknall oder Schöpfung. Zum Dialog von Naturwissenschaften und Theologie*. Gütersloher Verlagshaus, Gütersloh
- Heisenberg W. (1969) Der Teil und das Ganze. Gespräche im Umkreis der Atomphysik. Piper, München
- Hemminger H. (1986) Das Wirklichkeitsverständnis der Naturwissenschaft. Evangelische Zentralstelle für Weltanschauungsfragen, Stuttgart
- Hofstadter D. R. (1985) Gödel, Escher, Bach – ein Endloses Geflochtenes Band. Klett-Cotta, Stuttgart
- Hofstadter D. R. und Dennet D. C. (1986) (Hrsg.) *Einsicht in das Ich. Fantasien und Reflexionen über Selbst und Seele*. Klett-Cotta, Stuttgart
- Kinzel H. (1979) Wissenschaftliche Erkenntnis und menschliches Erleben. *Biologie in unserer Zeit* 9, 112–117
- Laotse Tao Te King (1970) Übersetzung und Einführung R. Backofen. Drei Eichen Verlag, Engelberg
- Mao Tse Tung (1971) Worte des Vorsitzenden. Verlag für fremdsprachige Literatur, Peking
- Markl H. (1986) Evolution, Genetik und menschliches Verhalten. Zur Frage wissenschaftlicher Verantwortung. Piper, München
- Markl H. (1990) Wissenschaft im Widerstreit zwischen Erkenntnisstreben und Verwertungspraxis. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- Popper K. and Eccles J. C. (1977) *The self and its brain*. Springer, Berlin
- Popper K. R. (1958) Die orakelnde Philosophie und der Aufstand gegen die Vernunft. In: K. R. Popper (Hrsg.) *Die offene Gesellschaft und ihre Feinde*. Francke, Bern
- Popper K. R. (1984) *Objektive Erkenntnis*. Hoffmann und Campe, Hamburg
- Rössler D. (1977) Der Arzt zwischen Technik und Humanität. Piper, München
- Sachsse H. (1976) Festvortrag: Was ist die naturwissenschaftliche Bildung? *Math. Naturwiss. Unterricht (MNU)* 29, 260–271
- Sachsse H. (1977) Über den zweifachen Zugang zum Verständnis des Lebendigen. In: M. Lohmann (Hrsg.) *Wohin führt die Biologie? Ein interdisziplinäres Kolloquium*. Deutscher Taschenbuch Verlag, München
- Seifert J. (1979) Das Leib-Seele-Problem in der gegenwärtigen philosophischen Diskussion. *Wissenschaftliche Buchgesellschaft*, Darmstadt
- Ströker E. (1977) Einführung in die Wissenschaftstheorie. *Wissenschaftliche Buchgesellschaft*, Darmstadt
- Topitsch E. (1972) Vom Ursprung und Ende der Metaphysik. Eine Studie zur Weltanschauungskritik. Deutscher Taschenbuch Verlag, München
- Vogel C. (1977) Zum biologischen Selbstverständnis des Menschen. *Naturwiss. Rundschau* 30, 241–250
- Vollmer G. (1981) Evolutionäre Erkenntnistheorie. Hirzel, Stuttgart
- Weizsäcker C. F. von (1973) Einleitung zu Gopi Krishna: *Biologische Basis der Glaubenserfahrung*. O. W. Barth, München
- Wittgenstein L. (1983) *Tractatus logico-philosophicus*. Logisch-philosophische Abhandlung. Suhrkamp, Frankfurt

Anhang

Neurophysiologische Funktionselemente

Neurone besitzen einen *Zellkörper* (Soma), der den Zellkern umgibt (Abb. 9.1A); an diesem befinden sich mehrere bis zahlreiche verzweigte *Dendriten* und ein *Neurit*, auch *Axon* genannt. Das Axon kann sich in Axonkollaterale aufzweigen. Die Dendriten nehmen Signale von vorgeschalteten Neuronen auf. Die verarbeiteten Signale werden (meist) in Form von Aktionspotentialen längs des Axons an nachgeschaltete Neurone weitergegeben. Hierbei spielen *Membranpotentialänderungen* eine wichtige Rolle. Im Ruhezustand besteht zwischen der Innen- und Außenseite der Zellmembran ein Potentialunterschied von etwa -70 mV (*Ruhepotential*). Dann ist die Membran innen negativ und außen positiv geladen. Verantwortlich hierfür sind *Ladungsträger* unterschiedlicher Konzentration an der Membraninnenseite und -Außenseite (Kationen: K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} ; Anionen: Cl^- sowie negativ geladene Eiweißanionen). In der Membran gibt es für jede Ionenart sogenannte *Ionenkanäle*. Einige sind stets offen, andere werden in Abhängigkeit vom Membranpotential geöffnet oder geschlossen (spannungsgesteuert), und wieder andere können durch *Neurotransmitter* chemisch gesteuert werden.

Wenn Na^+ -Ionen die Membran nach innen durchqueren, dann erhöht sich dort der Anteil positiver Ladungsträger, und die Membran befindet sich im Zustand der Erregung (*Depolarisation*). Strömen Cl^- -Ionen ein, dann erhöht sich innen der Anteil negativer Ladungsträger, und die Membran befindet sich im Zustand der Hemmung (*Hyperpolarisation*).

Membran-Depolarisationen und -Hyperpolarisationen sind zwei wichtige elektrische Signal-

formen. Eine Sonderform von Depolarisationen stellen die *Aktionspotentiale* dar, auch Entladungen oder Impulse genannt. Hierbei handelt es sich um sehr schnelle, häufig weniger als 1 Millisekunde dauernde, starke Änderungen des Membranpotentials von etwa 100 mV. Mit Hilfe der Aktionspotentiale werden Erregungen längs des Axons schnell geleitet. Zur Steigerung der *Leitungsgeschwindigkeit* sind Axone in konstanten Abständen von *Markscheiden* umgeben, die die Axonmembran abschnittsweise durch *Myelin* elektrisch isolieren. Die Markscheide der Wirbeltiere wird von bestimmten *Gliazellen* gebildet, im Zentralnervensystem von den Oligodendrogliazellen und im peripheren Nervensystem von Schwann-Zellen.

Gliazellen sind wichtige Kooperationspartner der Neurone. Während der Gehirnentwicklung bilden die radialen Gliazellen mit ihren Fortsätzen Leitstrukturen für wandernde Neurone, die Astrozyten vermitteln filternd zwischen Blutgefäßsystem und Neuronen in Form der Blut/Hirn-Schranke, Makrogliazellen erfüllen trophische schützende Funktionen, ebenso wie die Mikrogliazellen, die darüber hinaus die Immunabwehr übernehmen.

Grundlegende Mechanismen der Membranerregung und der Signalübertragung sind bei allen vielzelligen Tieren – den Menschen eingeschlossen – gleich. Spezialisierte Sinneszellen empfangen sensorische (optische, akustische, mechanische, chemische) Reize der Außenwelt, meist dadurch, daß ihre Membranen erregt (depolarisiert) werden. Besitzt die Sinneszelle ein Axon, dann wird ihre Erregung in Form von Aktionspotentialen längs der Axonmembran schnell weitergeleitet mittels spannungsgesteuerter Na^+ - und K^+ -Kanäle. Dabei ist die Stärke der Erregung in der Frequenz der Aktionspotentiale verschlüsselt. Am Axonende öffnen die

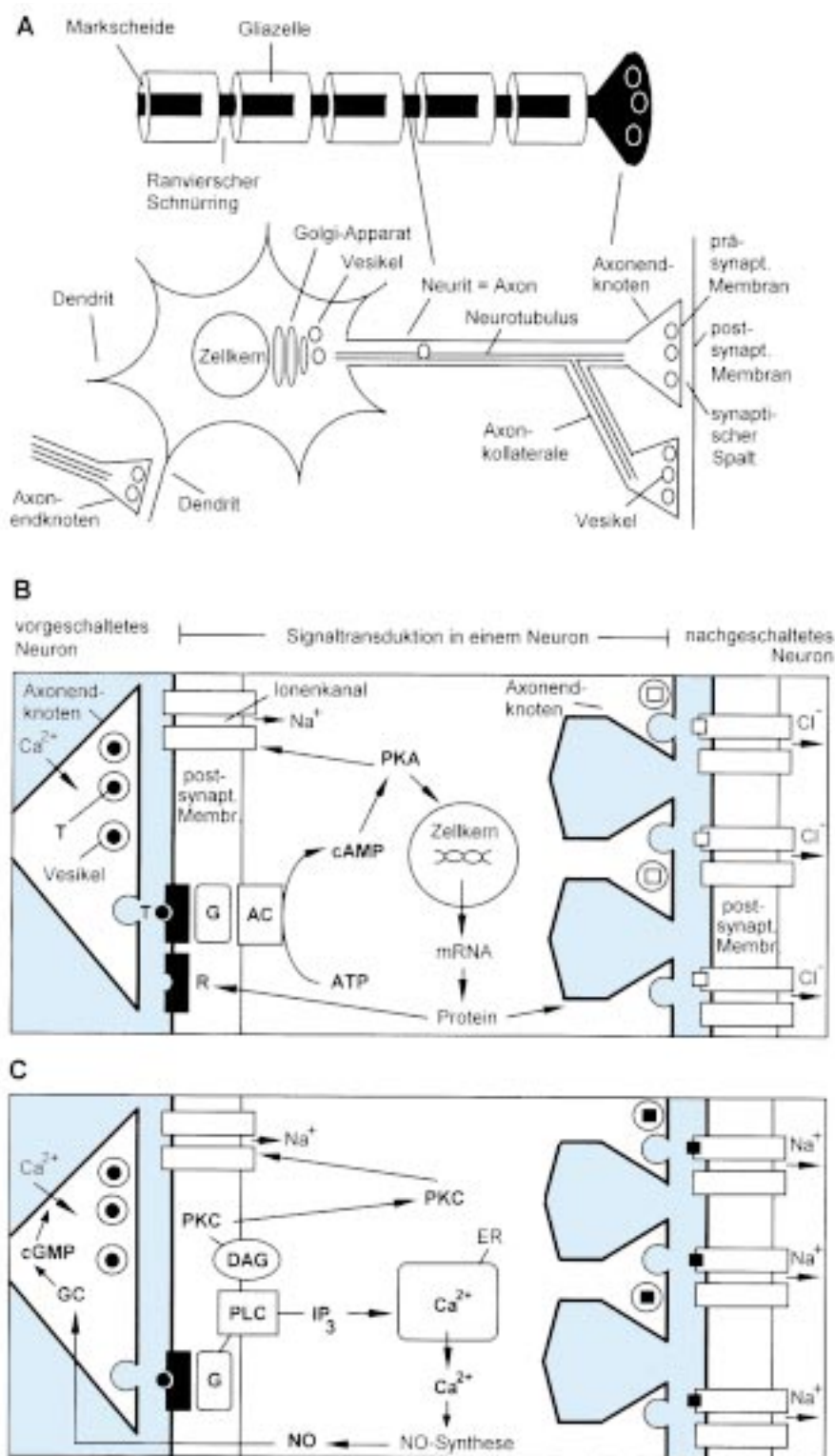


Abb. 9.1 Neurophysiologische Elementarstrukturen. **A)** Bestandteile eines Neurons. **B)** Mögliche Signalwege bei der synaptischen Übertragung. Links: Beispiel einer langsamen erregenden Synapse vermittelt durch G-Protein-gekoppelten Rezeptor. Durch Bindung des Neurotransmitters, z. B. Noradrenalin, an den Rezeptor wird über G-Protein die Adenylatzyklase aktiviert, die ihrerseits die Synthese von cAMP aus ATP vermittelt. Die Aktivierung von PKA führt zur Öffnung von Na⁺-Ionenkanälen und damit zur Membranerregung (Depolarisation); Transkriptionsfaktoren im Zellkern können Proteinsynthese auslösen, verbunden mit strukturellen Veränderungen in der Zelle (Bildung von Rezeptoren und axonalen Verzweigungen etc.). Der Neurotransmitter wird nach seiner Wirkung an ein Transportprotein gebunden, das ihn zurück in den Axonendknoten des vorgeschalteten Neurons befördert. T, Neurotransmitter; R, Rezeptor; G, G-Protein; AC, Adenylatzyklase; ATP, Adenosintriphosphat; cAMP, zyklisches Adenosinmonophosphat; PKA, Proteinkinase A, mRNA, Messenger(Boten-)Ribosenucleinsäure. Rechts: Beispiel einer hemmenden Synapse mit schnellen Rezeptor-gesteuerten Chlorid-Ionenkanälen, vermittelt durch Gama-Aminobuttersäure GABA als Neurotransmitter. **C)** Links: Signalwege an einer langsamen Synapse vermittelt durch G-Protein-gekoppelten Rezeptor, der über Aktivierung von Phospholipase C (PLC) zwei Mediatoren mobilisiert. Der Mediator Inositoltriphosphat IP₃ erhöht die Permeabilität der Membran des endoplasmatischen Reticulum (ER) für Ca²⁺-Ionen, die die Synthese von Stickoxid (NO) auslösen können. NO aktiviert im Axonendknoten des vorgeschalteten Neurons Guanylatzyklase (GC), die aus Guanosintriphosphat (GTP) die Synthese von zyklischem Guanosinmonophosphat (cGMP) vermittelt. cGMP führt zur Schließung von spannungsgesteuerten K⁺-Kanälen der Endknotenmembran, wodurch die depolarisierende Wirkung einzelner präsynaptischer Aktionspotentiale jeweils verlangsamt wird. Das wirkt sich auf die spannungsgesteuerten Ca²⁺-Ionenkanäle aus und führt zu erhöhtem Ca²⁺-Einstrom im Austausch gegen Mg²⁺-Ionen; dies fördert die Freisetzung von Neurotransmitter in den synaptischen Spalt. Der Mediator Diacylglycerin DAG aktiviert membranständige Proteinkinase C (PKC), die ihrerseits die postsynaptische Membran durch Phosphorylierung von Ionenkanälen erregen kann. Rechts: Beispiel einer erregenden Synapse mit schnellen Rezeptor-gesteuerten Ionenkanälen, vermittelt durch Acetylcholin als Neurotransmitter. Acetylcholin wird nach seiner Wirkung vom Enzym Acetylcholin-Esterase in Cholin und Acetat gespalten; die Spaltprodukte werden von der präsynaptischen Membran aufgenommen und recycelt

Aktionspotentiale Ca²⁺-Kanäle. Die daraufhin in den *Axonendknoten* einströmenden Ca²⁺-Ionen sorgen dafür, daß synaptische Vesikel ihren Inhalt, die *Neurotransmitter*-Moleküle, in den synaptischen Spalt schütten.

Synapsen sind die wichtigen Stellen, an denen Neurone miteinander (aber auch Sinneszellen mit Neuronen bzw. Neurone mit Muskel-fasern) in Kontakt stehen und kommunizieren (Abb. 9.1A und 9.2A). Die Membran des Axonendknoten eines vorgeschalteten Neurons heißt *präsynaptische Membran* und die eines nachgeschalteten Neurons *postsynaptische Membran*; zwischen beiden liegt der *synaptische Spalt*. Damit Vesikel ihren Neurotransmitter in den Spalt schütten können, müssen die Membranproteine des Vesikels (zum Beispiel Synaptophysin) und der präsynaptischen Membran (Physophilin) interagieren.

Die Neurotransmittermoleküle (Liganden) gehen an der postsynaptischen Membran mit dem Rezeptor eines Ionenkanals eine Bindung ein, sie docken an. Man spricht in diesem Fall von einem Rezeptor-gesteuerten Ionenkanal. Daraufhin wird der Ionenkanal geöffnet. Strömen Na⁺-Ionen als positive Ladungsträger in das Zellinnere, dann wird die postsynaptische Membran erregt (depolarisiert); das zugeordnete

te Potential heißt *erregendes postsynaptisches Potential* (EPSP). Bei solchen *schnellen Synapsen* ist zum Beispiel *Acetylcholin* als Neurotransmitter wirksam (Abb. 9.1C, rechts). Nach seiner Aktion löst sich der Transmitter vom Rezeptor, wird durch das Enzym Acetylcholinesterase gespalten und im vorgeschalteten Neuron wieder *recycelt* und in Vesikel verpackt.

Bei den hemmenden Synapsen (Abb. 9.1B, rechts) geht der Neurotransmitter – zum Beispiel Gamma-Aminobuttersäure, GABA – eine Bindung mit einem Ionenkanal ein, der Cl⁻-Ionen als negative Ladungsträger einströmen läßt. Dann wird die postsynaptische Membran gehemmt (hyperpolarisiert); das zugeordnete Potential heißt *inhibitorisches postsynaptisches Potential* (IPSP).

Bei anderen Synapsen-Typen laufen die Übertragungsprozesse langsamer ab, weil die chemische Signalkette in der Zelle länger ist (Abb. 9.1B, links). Ihre Aufgabe besteht nicht nur darin, die Ionenleitfähigkeit der Membran zu verändern und EPSPs bzw. IPSPs zu bilden, sondern das Ereignis der synaptischen Übertragung zu registrieren und verschiedene Prozesse im Neuron zu starten (Vergrößerung der Synapsen, Verbesserung der synaptischen Übertragung, aktivitätsabhängige Plastizität). Der Neurotrans-

mitter, zum Beispiel *Noradrenalin*, dockt an einen Rezeptortyp an, den man *G-Protein*-gekoppelten Rezeptor nennt. G-Proteine sind Transducer (Signalüberträger). Sie werden dann aktiviert, wenn der Rezeptor mit energiereichem Guanosintriphosphat (GTP) eine Reaktion eingeht (daher der Name G-Proteine). Es gibt stimulierende G_s -Proteine und inhibitorische G_i -Proteine. Durch G_s -Protein wird das Enzym *Adenylatzyklase* aktiviert, die aus energiereichem Adenosintriphosphat (ATP) das zyklische Adenosinmonophosphat (cAMP) synthetisiert (G_i -Proteine inaktivieren die Adenylatzyklase).

cAMP hat in der Zelle eine zentrale Schlüsselstellung. Als intrazellulärer Bote («second messenger») kann es verschiedene Prozesse in Gang setzen. Sein Hauptadressat ist die cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA). Jene vermag Phosphatgruppen auf verschiedene Proteine zu übertragen (sie zu phosphorylieren) und dadurch zu aktivieren.

PKA kann dadurch unterschiedliche Prozesse auslösen:

- Öffnung von Natrium-Ionenkanälen der postsynaptischen Membran → Natriumionen-Einstrom [Ausbildung eines erregenden Synapsenpotentials, EPSP]
- Schließung von Kalium-Ionenkanälen der Zellmembran → Steigerung der Membranerregbarkeit [zum Beispiel wichtig für Bahnungs- und Sensitivierungsprozesse]
- Öffnung von Calcium-Ionenkanälen der Zellmembran → Calciumionen-Einstrom [Start für Calciumionen-vermittelte Reaktionen in der Zelle, die zum Beispiel für Lernprozesse wichtig sind]
- Phosphorylierung von Regulatorproteinen im Zellkern → Genaktivierung → Transkriptionsfaktoren → Boten (m)RNA → Synthese bestimmter Enzym-Proteine → Synthese zugeordneter Proteine [für die Bildung neuer Rezeptoren, wodurch die synaptische Übertragung langfristig gesteigert werden kann, oder zur Hemmung von Zelladhäsionsmolekülen, was zur Aufzweigung von Nervenfasern führt, wodurch sich die Anzahl der Synapsen vergrößern läßt]

G-Proteine können anstelle von Adenylatzyklase die membranständige Phospholipase-C (PLC) aktivieren (Abb. 9.1C, links). PLC vermittelt die Bildung der Mediatoren Inositoltriphosphat (IP_3) und Diacylglycerin (DAG).

DAG aktiviert Proteinkinase-C (PKC), die im Gegensatz zu PKA direkt in der Zellmembran aufbewahrt wird und ebenfalls für verschiedene Phosphorylierungsprozesse innerhalb der Zelle einsetzbar ist.

IP_3 dockt an die Rezeptoren des intrazellulären Hohlraumsystems (endoplasmatisches Reti-

kulum) an, das Ca^{2+} -Ionen speichert. Sobald sich IP_3 an die Rezeptoren gebunden hat, strömen Ca^{2+} -Ionen im Austausch gegen Mg^{2+} -Ionen aus und können in der Zelle verschiedene chemische Signalketten starten über Calmodulin, einem Ca^{2+} -bindenden Protein.

Beispiele hierfür sind:

- Steigerung der Entleerung synaptischer Vesikel im Axonendknoten [Verstärkung der synaptischen Übertragung]
- Aktivierung von PKC [Unterstützung von Enzymaktivierungen]
- Vermittlung der Synthese von Stickoxid (NO), das über eine weitere Signalkette die Freisetzung des Neurotransmitters Glutamat aus dem präsynaptischen Axonendknoten verstärken kann [Potenzierung von Synapsen für Lernprozesse]
- Aktivierung des Enzyms Phosphodiesterase PDE, das seinerseits zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) hydrolysiert, wodurch Kationen-Kanäle reguliert werden können [zum Beispiel, um Lichtsinneszellen zu erregen, aber auch, um Synapsen zu potenzieren]

Diese chemischen Signalübertragungen (Transduktionsprozesse) haben sich in der Evolution früh herausgebildet. Evolutionär konserviert worden sind auch verschiedene cytoplasmatische Organellen wie *Mitochondrien* (Träger der Atmungsenzyme), *Golgi-Apparat* (Hauptbildungsort der synaptischen Vesikel) und Organellproteine, wie *Tubulin* (Neurotubuli im Axon) und *Actin* sowie *Myosin* (Bestandteile der Muskelfasern). Zu den Gemeinsamkeiten gehört auch ein *intrazelluläres Skelett* (intrazelluläre Matrix), das durch den intrazellulären Boten Ca^{2+} verschiedene Aktivitäten der Zelle auslösen kann, wie zum Beispiel die Form verändern oder *Bewegungen* erzeugen. *Ortsbewegungen* von Zellen sind eine Voraussetzung für die Entwicklung von Nervensystemen. Hierbei erfüllt das zwischen den Zellen liegende *extrazelluläre Skelett* (extrazelluläre Matrix) wichtige Funktionen, beim Anheften der Zellen mit Hilfe von Zelladhäsionsmolekülen (cell adhesive molecules, CAMs) und während ihres Navigierens entlang richtungsweisender Leitposten-Moleküle. Hier spielen Interaktionen zwischen Liganden und Rezeptoren die führende Rolle.

Die grundlegenden Funktionselemente sind in der Evolution früh entstanden und wurden in der Stammesgeschichte kaum mehr verändert. Die evolutionären Entwicklungen und Veränderungen fanden ihren Ausdruck in den unterschiedlichen Strukturierungen, Vernet-

zungen, Abstimmungen und Spezialisierungen der Gehirne in jeweiliger Anpassung an den Lebensraum und die Lebensweise.

Molekulare Grundlagen von Bewegungen

Ein wesentliches Kennzeichen des Lebendigen ist – neben der Reizbarkeit – die Bewegung. Für die Ortsbewegungen der Wirbellosen und der Wirbeltiere sind spezifische Zellen (Muskelzellen) verantwortlich. Aber auch einzelne Zellen können mit bestimmten Bewegungs-Organellen (Wimpern, Geißeln) ausgerüstet sein, die Ortsbewegungen und Navigation ermöglichen (zum Beispiel bei Wimpertierchen, Geißeltierchen, Spermien). Selbst innerhalb einer Zelle (Neuron) herrscht Bewegung zwischen verschiedenen Zellorganellen (zum Beispiel Transport von Vesikeln längs der Neurotubuli). Grundlagen für Relativbewegungen sind Interaktionen zwischen Makromolekülen. Hierbei spielen zwei Typen von Proteinen eine Hauptrolle

- Filamentöses Aktin und Tubulin
- Myosin, Kinesin und Dynein, die enzymatisch wirken und ihre Molekülform verändern können

Durch die Enzymwirkung (als ATPase) wird aus ATP Energie gewonnen, die den Bewegungsvorgang ermöglicht und unterhält. Die Molekülmechanik bestimmt

- Kraft
- Schrittlänge
- Geschwindigkeit
- Bindungsstärke

Werfen wir zunächst einen Blick in die Nervenzelle. Beim *Vesikel-Transport* vom Zellkörper in Richtung Synapse ist das Kinesin aktiv. Es heftet sich mit einem Ende an das Tubulin des Mikrotubulus, greift mit dem anderen Ende die Vesikelmembran und reicht den Vesikel einer benachbarten Kinesineinheit, die ihn weiterreicht etc. Dynein ist für den Rücktransport von Organellen in Richtung Zellkörper verantwortlich.

Bei der *Geißelbewegung* interagiert Dynein mit den Mikrotubuli der Geißel, indem sich beide

gegeneinander verschieben und dadurch die Geißel zum Schlag bringen.

Eine Zelle kann ihre Form verändern, wenn Myosin- und Aktinfilamente interagieren. Dieses Prinzip wird zum Beispiel bei der *Muskelkontraktion* eingesetzt (Abb. 9.2A, B).

Nach der Querbrücken-Hypothese besteht zwischen Myosin und Aktin folgender «Viertaktzyklus» (Abb. 9.2C):

1. *Aufrichten* des Myosinkopfes in eine energiereiche 90° Position, nachdem ATP gespalten und die Energie für diesen Vorgang verwendet wurde → Steigerung der Anziehung (Affinität) zwischen Myosin und Aktin →
 2. *Greifen* des Myosins nach dem Aktin →
 3. *Ziehen* des Myosins durch Kippen seines Kopfes in eine 45° Position → Aktinfilamente werden gegenüber den Myosinsträngen um 10 bis 15 nm verschoben → Abdissoziieren von ADP und anorganischem Phosphat P_i →
 4. *Loslassen* des Myosinkopfes unter Aufnahme eines ATP-Moleküls
- 1.–4. → Wiederholungen der Viertaktzyklen

Nach der Querbrücken-Hypothese schieben sich die Aktin- und Myosinfilamente teleskopartig ineinander, ohne selbst ihre Länge zu verändern.

Neue Konzepte der Myosin/Aktin-Interaktion bei der Muskelkontraktion lassen komplexere Prozesse vermuten: Solange ATP bzw. $ADP+P_i$ am Myosinkopf gebunden sind, ist die Affinität zwischen Myosin und Aktin gering und die Stellung des Myosinkopfes variabel. Nach Abgabe von Phosphat P_i ist die Affinität stark. Es folgt eine Umorientierung und Formänderung des Myosinkopfes und – damit einhergehend – eine Verschiebung der Filamente.

Wie wird die Kontraktion des Muskels gestartet? In Ruhe ist das Myosin/Aktin-Interaktionssystem blockiert durch Regulatorproteine (Abb. 9.3, links). Sie heißen Troponin und Tropomyosin. Zur Lösung der Blockade sind Ca^{2+} -Ionen erforderlich. Ist die Ca^{2+} -Ionenkonzentration niedrig, wird die Bindung zwischen Myosin und Aktin durch Tropomyosin verhindert. Ist die Ca^{2+} -Ionenkonzentration hoch, dann wird die Lage des Tropomyosin durch Bindung von Ca^{2+} an Troponin geändert, so daß die oben beschriebene hochaffine, krafterzeugende Bindung zwischen Myosin und Aktin wirksam werden kann (Abb. 9.3, rechts). Die Krafterzeugung des Muskels ist also von der Ca^{2+} -Ionenkonzentration abhängig und durch sie steuerbar.

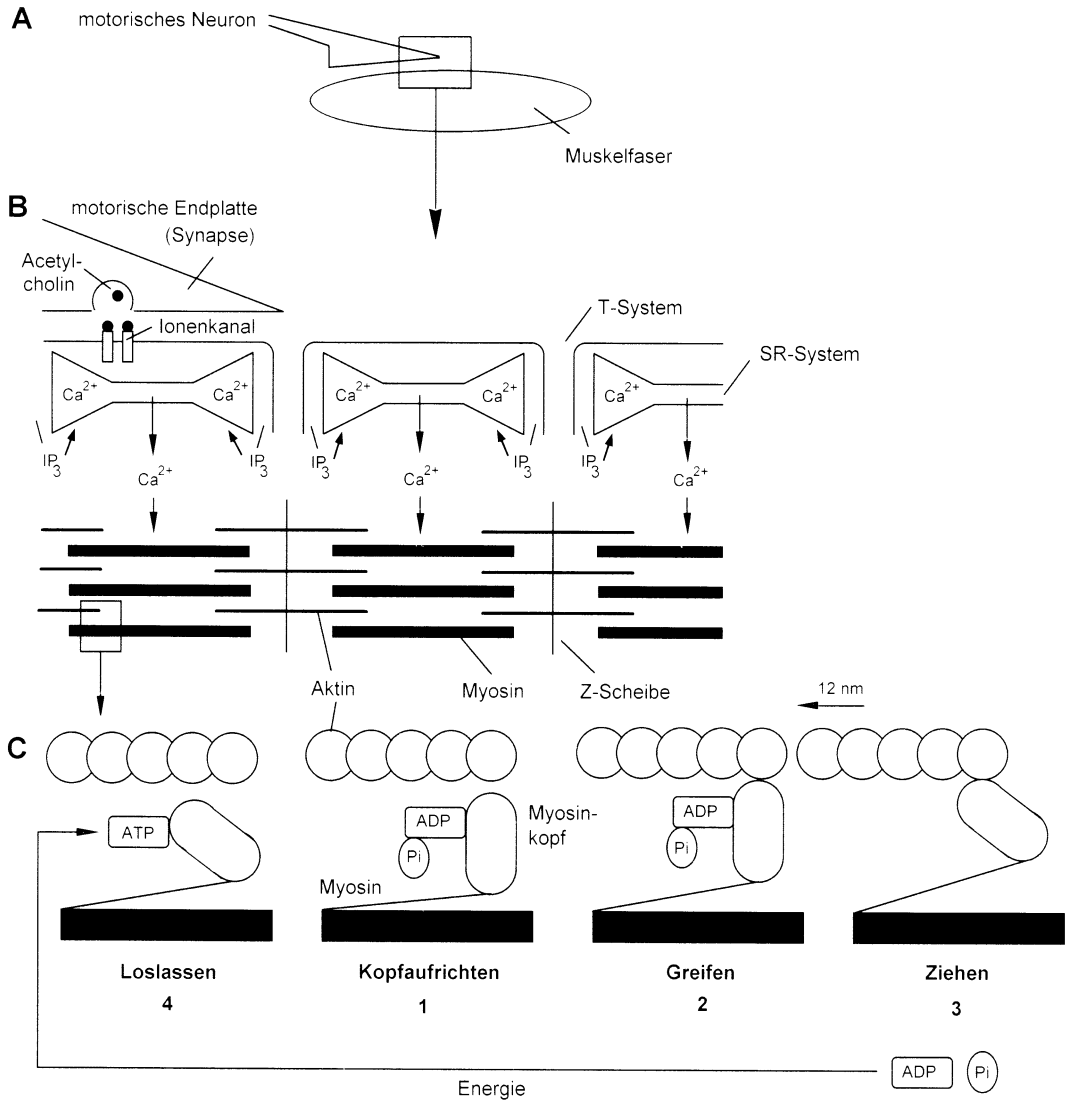


Abb. 9.2 Elektrophysiologische Prozesse und molekulare Grundlagen der Muskelkontraktion. **A)** Motorische Innervierung einer quergestreiften Muskelfaser (Verschmelzungsprodukt mehrerer Zellen) durch eine motorische Endplatte (Muskelsynapse). **B)** Der Neurotransmitter Acetylcholin dockt an Rezeptoren der Rezeptor-gesteuerten Ionenkanäle an. Die resultierende Membranerregung (Depolarisation) setzt sich in Form von Aktionspotentialen in das Innere der Muskelfaser längs der Transversaltubuli (T-System) fort und mobilisiert Inositoltriphosphat IP_3 , das die Membran des sarkoplasmatischen Reticulum (SR-System) für Ca^{2+} -Ionen permeabel macht. Die im Austausch gegen Mg^{2+} -Ionen ausströmenden Ca^{2+} -Ionen starten (vgl. Abb. 9.3) die Interaktion zwischen Aktin- und Myosinfilamenten als Grundlage für die Muskelkontraktion. **C)** Viertakt-Zyklus nach der Querbrücken-Hypothese. ADP, Adenosindiphosphat; ATP, energiereiches Adenosintriphosphat; P_i , anorganisches Phosphat

Woher stammen die Ca^{2+} -Ionen? Sie befinden sich in einem intrazellulären Hohlraumssystem der Muskelfaser, dem sarkoplasmatischen Retikulum (SR-System; s. Abb. 9.2B). Soll sich der Muskel kontrahieren, werden Ca^{2+} -Ionen im Austausch gegen Mg^{2+} -Ionen aus dem SR-System auf Anweisung des Mediators Inositoltriphosphat IP_3 freigesetzt. IP_3 wird durch Erregung (Depolarisierung) der Muskelfasermembran mobilisiert, die sich in Form von dünnen querverlaufenden tubenförmigen Röhren (T-System) in das Zellinnere fortsetzt und an die SR-Membran grenzt. Erregt wird die Muskelfasermembran durch Muskelaktionspotentiale, die an der motorischen Endplatte (Muskelsynapse) durch Aktionspotentiale des motorischen Nerven ausgelöst werden.

Es besteht also eine Korrelation zwischen der Frequenz der Aktionspotentiale des Motoneurons, der Konzentration der Ca^{2+} -Ionen im Myosin/Aktin-Bereich der Muskelfaser und den krafterzeugenden Bindungen zwischen Aktin und Myosin.

Für das Erschlaffen des Muskels sorgen kombinierte $\text{Ca}^{2+}/\text{Mg}^{2+}$ -Pumpen. Sie garantieren, daß im Ruhezustand die Ca^{2+} -Konzentration im Myosin- und Aktin-Bereich sehr niedrig und die

Mg^{2+} -Konzentration entsprechend hoch ist. Dazu werden die Ca^{2+} -Ionen in das SR-System gepumpt und dort gespeichert.

Das von einem Motoneuron über seine Faserverzweigungen (Axonkollaterale) innervierte Kollektiv von Muskelfasern heißt motorische Einheit. Für die Kraft der Muskelkontraktion spielt die Entladungsfrequenz in den Motoneuronen und die Anzahl der aktivierten motorischen Einheiten eine Rolle. Diese sind auch für die Geschwindigkeit der Muskelkontraktion maßgebend. Die jeweilige Länge des Muskels (Kontraktion) hängt von der Frequenz der Aktionspotentiale im motorischen Nerven ab.

Literatur

- Bagshaw C.R. (1992) Muscle contraction. Chapman & Hall, London
- Brady S.T. (1991) Molecular motors in the nervous system. *Neuron* 7, 521–533
- Catterall W.A. (1993) Structure and function of voltage-gated ion channels. *Trends Neurosci.* 16, 500–510
- Dudel J. (1984) Control of quantal transmitter release at frogs motor nerve terminals. I. Dependence on amplitude and duration of depolarisation. *Pflügers Arch.* 402, 225–234
- Dudel J. (1996) Erregungsbildung und -leitung im Nervensystem. Synaptische Erregung und Hemmung. In: J. Dudel, R. Menzel und R.F. Schmidt (Hrsg.) Neurowissenschaft. Springer, Berlin
- Finer J.T., Simmons R.M., and Spudis J.A. (1994) Single myosin molecule mechanics: piconewton forces and nanometer steps. *Nature* 368, 113–118
- Hirokawa N. (1998) Kinesin und dynein superfamily proteins and the mechanism of organelle transport. *Science* 279, 519–526
- Kuznetsov S.A., Langford G.M., and Weiss D.G. (1992) Actin dependent organelle movement in squid axoplasm. *Nature* 356, 722–725
- Linder M.E. und Gilman A.G. (1992) G-Proteine. *Spektrum Wiss.* 6/92, 54–62
- Neher E. und Sakmann B. (1992) Die Erforschung von Zellsignalen mit der Patch-Clamp-Technik. *Spektrum Wiss.* 5/92, 48–56
- Nixon R.A. und Sihag R.K. (1991) Neurofilament phosphorylation: a new look at regulation and function. *Trends Neurosci.* 14, 501–506
- Rüdel R. und Brenner B. (1996) Muskeln und Mobilität. In: J. Dudel, R. Menzel und R.F. Schmidt (Hrsg.) Neurowissenschaft. Springer, Berlin
- Simpson P.B., Challiss R.A.J., and Nahorski S.R. (1995) Neuronal Ca^{2+} stores: activation and function. *Trends Neurosci.* 18, 299–306
- Vale R.D. (1992) Microtubule motors: many new models of the assembly line. *TIBS* 16, 300–304
- Zimmermann H. (1996) Molekulare Funktionsträger der Nervenzelle. In: J. Dudel, R. Menzel und R.F. Schmidt (Hrsg.) Neurowissenschaft. Springer, Berlin

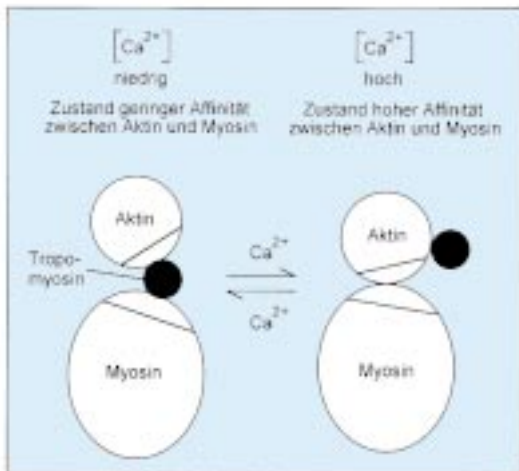


Abb. 9.3 Zustand hoher und niedriger Affinität zwischen Aktin und Myosin in Abhängigkeit von der Ca^{2+} -Ionenkonzentration. Ca^{2+} bindet sich an Troponin, wodurch Tropomyosin gegenüber Myosin seine Lage verändert, so daß Aktin mit Myosin eine feste Bindung eingehen kann. Troponin ist nicht eingezeichnet, da das Molekül in einer anderen Schnittebene liegt

Stichwortverzeichnis

Die fettgedruckten, blauen Seitenzahlen beziehen sich auf Stichwörter in den Merkkästen. Erläuterungen der im Text verwendeten gebräuchlichen Abkürzungen finden sich am Ende des Stichwortverzeichnisses.

A

A-Typ, s. Streßtypen

absolute Koordination, motorische 193

Abstammungslehre 39, 63

s. auch Evolution

Abstraktion 64, 86, 237

Acetylcholin 57, 61, 158, 163, 202, 223, 279

Acetylsalicylsäure 61, 62

Actinomycin 222

Adenohypophyse 223

Adenosinmonophosphat, cyclisches 46, 53, 140, 161–165, 210, 211, 278, 280

Adenosintriphosphat 46, 278, 280
Adenylatzyklase 160, 164, 170, 278, 280

Adrenalin, s. Noradrenalin

Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) 134, 140, 146, 150, 151, 223, 226

adrenogenitales Syndrom 128

affektive Attacke 137

age-1-Gen 58

Aggression 22, 23, 119, 136, 137–140, 160, **181**, 270

Aggressivität

–, Angriffsverhalten 236, 237

–, Auslöser 236

–, cerebrale Steuerung 138

–, Funktionsebenen 139

–, Psychochirurgie 140

–, Schwelle 137

–, Testosteron 136, 137

–, Verhaltensmuster 137

–, vokale Aggression 137–139

Agraphie 108, 233

Agrin 53

Akinese 201, **204**

Akinetopsie 108

Aktin 280–283

Aktionspotentiale 47, 277, 279

aktive Streßbewältigung,

s. Streßtypen

aktivierungsabhängige

– Ausprägung 74

– Prägung 74

– strukturelle und funktionelle Plastizität 54, 113, **239**

– Strukturvergrößerung 54

Aktivitätszyklen 100

Akupunktur 264

akzentuieren 212

Alexie 108, 233

algorithmische Funktionen 25, 196, **239**, **259**

Algorithmus 25, 89, 90, 245, 254

Alkohol 165, **181**

Alkoholentzug 169

Allergien 23, 141, 149, 150, 152

alpha-Fetoprotein 130

alpha-Motoneuron 178, 187, 188

alpha-MSH 223

alpha-Mütter 142

alpha-Rangposition 142, 144

alpha-Reduktase 128

Alphawellen 26, 178

Altenpflege 151

Altern 56, 58, **78**

–, Alters-Gene 57, 58, **78**

–, Alzheimersche Krankheit 57–61,

141, 149, 223, 226

–, apo-Lipoprotein 58

–, Apoptose 59

–, BSE und CJK 63

–, Hirntod 61

–, Hormonspiegel 58

–, Neuronennachschub 57

–, Neuronenverlust 56

–, Preseniline 62

–, Prionen 63

–, programmierter Zelltod 59

–, Schlaganfall 60

–, Streßtoleranz 58

–, Werner-Syndrom 58

Amitriptylin 170

Amnesie, s. anterograde Amnesie, retrograde Amnesie

AMPA/Kainat-Rezeptor,

s. Rezeptoren

Amphetamin 40, 123, 158, 161, **181**

Amphibiengehirn 45, 66, 91, 95

Amplitudenkopplung 193, 194

Amygdala, s. Nucleus amygdalae

Amygdalotomie 140

Amyloid 61, 148

Analgesie 113, 150, 164, 172

Analogien 39, 66

Analysesysteme 92, 96, 101, **114**

Anandamid 162

Anästhesie 113

Androgen-Rezeptoren 128

Anenzephalie 139

angeborene Programme 84, 139

Angeborener Auslösemechanismus 84

angeborenes

– Erkennen 84, 209

– Schema 21

– Verhalten 30, 90, 209

Angelman-Syndrom 129

Angiotensin 125, **153**, 223

Angiotensin converting enzyme 125

Angriff 22, 136, **153**

Angst 23, 40, 137, 140, 151, 157, 161, 168, 170, **181**, 222, 270

–, Alkohol 169

–, Amygdala 215

–, Angst-Lust 171

–, Angstsystem 157

–, Antidepressiva 36, 170

–, Benzodiazepine 168

–, Depressionen 169

–, Fototherapie 174

–, Furchtkonditionierung 215

–, GABA-Bremse 169

–, Glutamat-Beschleuniger 169

–, Hippocampus 215

–, Konditionierung 168

–, Neurosen 168

–, Schreckreflexe 168

–, Tranquilizer 36, 168

–, Winterdepression 173

Angst-Lust 171, 172

Angstkonditionierung 168

Angstneurosen 40, 131, 168, 215

Angstschweiß 168

Angstsystem 23, 157, 168, 169, **181**

Anisomycin 222

Anorexie 124, 131

Anosognosie 201

- Anpassungen 197, **204**, 209
 Antagonistenhemmung 191, 192, 195, 197
 anterograde Amnesie 221
 Anti-Apoptose 59
 Anti-Müller-Hormon 125–127,
 Anti-Opiatpeptide 164
 Antidepressiva 40, 170, 172, 173, **181**
 Antigen-Antikörper-Reaktion 147
 Antigene 145–147
 Antikörper 147
 Antioxidantien 58, 62
 Antischizophrenika 40, 167, **181**
 Antizipation 175
 Apathie 167
 Aphagie 120, 121
 Aphasien 232–234
Aplysia 210–212, 220
 Apo-Lipoprotein 58
 Apomorphin 45, 96, 97
 Apoptose 59, **78**
 Appetit-Zentren 120, 121
 Appetitzügler 123
 Äquipotentialität 226
 Arachidonsäure 162
 Arbeitsgedächtnis 41, 218, 219, 232, **239**
 Arbeitsteilung 89, 95, 103, 227, 234, **239**
 Area
 – 3 32, 71, 107
 – 4 32, 71, 107, 230
 – 7 32, 107
 – 10 32, 107
 – 17–19, 32, 99, 107, 230
 – 22 32, 107, 230, 231
 – 39 32, 107, 230, 231, 233
 – 41 107, 230, 231
 – 42 107, 230, 231
 – 44 107, 219, 229–232
 – 45 229–232
 – 46 32, 41
 – praenoptica 124, 129, 130 132, 133
 – praetectalis 100
 – striata 101
 Areal
 – A1 71, 73
 – M1 71
 – S1 71–73
 – V1–V5 72, 73, 101–104, 107, 230
 Arginin-Vasopressin 140
 Armprothese 256
 Aromatase 128
 Arousal 119
 Arttaufspaltung 43
 Artenunterschiede 130
 Arteriosklerose 58, 144
 Artificial Life 25, 257, **259**
 Aspirin 61, 62
 Assoziationscortex 103, 221, 223
 assoziative Langzeitdepression LTD
 211, 216–218, **239**
 assoziative Langzeitpotenzierung
 LTP 211, 215, 216, **239**
 assoziatives Lernen 89, 94, **114**, 151,
 209, 213, 214
 Astrozyten 14, 50
 Atherosklerose, s. Arteriosklerose
 Äthylalkohol 169
 Atopie 150
 Attrappe 84, 85, 90
 Aufmerksamkeit 21, 26, 89, 94, 107,
 110, 119, 158, 177, 198, 200, 226,
 231, 236
 Augenbewegungen 98, 100
 Augendominanz-Kolumnen 73, 74,
 101, 102, **114**
 Auslösemechanismen 83–97, **114**,
 137
 Auslösesysteme 94, 95, 273
Australopithecus 63, 64
 autistische Menschen 65, 131
 autobiographisches Gedächtnis 223
 Autoimmunkrankheiten 146, 149,
 151
 Automatisierung 199, **204**
 Autoradiographie 28, 45, 96, 101
 Averaging 27
 Aversionskonditionierung 213
 Axon 46, 277, 278
 axonales Wachstum 54
 Axonendknoten 278
 Axonkollaterale 46, 277, 278
B
 β-Amyloid 62, 148
 β-Lipotropin 223
 B-Lymphozyten 146
 B-Typ, s. Streßtypen
 Backpropagation-Algorithmus 251,
 252
 Balken, s. Corpus callosum
 Barbiturate 168
 Barorezeptoren 124
 Basalganglien 48, 197–201, **204**,
 220, 223, 226
 Bedrohung 140
 Begabungen 73, 83
 Begrüßungslecken 142
 Beinprothese 256
 Bekanntheit 94
 Belohnungssystem 23, 157, 159,
 163, 165, **181**
 –, Amphetamin 161
 –, Cocain 159, 160
 –, Dopamin 40, 157, 159, 160
 –, Limbisches System 158
 –, mesolimbisches System 158
 –, Neurostimulantien 159–161
 –, Nucleus accumbens 157, 165
 –, positive Verstärkung 157, 213
 –, Selbst-Hirnreizung 157
 –, Sucht 160
 Benzisoxazol 167
 Benzodiazepine 23, 40, 169, 179, **181**
 Bereichseinstellung 187, 198
 Bestrafungssystem 157, **181**
 beta-Endorphin, s. Endorphine
 beta-Mütter 142
 Betawellen 26, 32, 33, 178
 Beuger/Strecker 189, 194, 195, 197
 Beute-Attacke 137
 Beute-Filtersystem 88–93, 250
 Beuteerkennungssystem 21, 93, 94,
 96, 209
 Beutefang 89–97
 – Strategien 45, 96, 197
 – Technik 89
 beuteselektive Neurone, Erdkröte
 92–96, 105, 107, 110, **114**, 236,
 253
 Bewegung, motorische **204**
 –, Generator 193
 –, Koordination 187, 189, 197, **204**
 –, Rhythmus 189
 –, Routinen 197
 –, Starre 187, **204**
 Bewegung, visuelle 87, 89, **114**, 281
 –, Agnosie 108
 –, Blindheit 108
 –, Detektion 93, 103, 104, 109
 –, Gestalt 86
 –, Kompensation 111
 –, Muster 190
 –, Nachwirkung 110
 –, Parallaxe 88
 –, Richtung 106
 –, selbstinduziert 96, 97
 –, Wahrnehmung 103, 104, 109
 Bewegungskoordination **204**
 –, Basalganglien 198, 199, 201
 –, Bewegungen sich vorstellen 30,
 31, 200
 –, Bewegungsrhythmen 190–196
 –, Bewegungsstarre 187–189
 –, Cerebellum 198–200
 –, Chorea Huntington 202, **204**
 –, Eigenreflexe, Fremdreflexe 197
 –, extrapyramidales System 197,
 198
 –, hierarchisch/demokratisch 190,
 194
 –, Katalepsie 189
 –, Kaubewegungen 196
 –, Krankheiten 201
 –, Modulation 192, 196
 –, Motocortex 198
 –, Parkinsonismus 201, **204**
 –, PET-Studien 200
 –, Programmsteuerung 190, 191
 –, prozedurales Gedächtnis 223,
 225
 –, pyramidales System 198
 –, Regelung der Muskellänge 187
 –, relative/absolute Koordinationen
 193
 –, Schreitprogramme für Quer-
 schnittsgelähmte 202

- , sensorische Kontrolle 191, 194
- , Striatum 199, 201
- , *Tritonia* 190
- , Zeitsteuerung 191
- , zentrale Mustergeneratoren 191
- Bewegungsorganelle 190, 281
- Bewegungstherapie 19, 202
- bewußte Wahrnehmung **114**, 226
- Bewußtsein 15, 108, 113, 235–**239**, 258, 263, 271, 273
- , Aufmerksamkeit 110, 226, 236
- , Denken und Bewußtsein 226, 237, 270, 274
- , PET-Studien 237
- , Selbsterkenntnis 237, 272
- , Sich-Vorstellen 111, 236
- , Wahrnehmung und Einbildung 110, **114**, 236
- Beziehungsscharakter 90, 96, 224
- bildgebende Verfahren 20, 25, 28–33
- bildgeführte Neurochirurgie 30
- Bildverarbeitung 90, 92, 96, 104–106, 245, 250–253
- Bindung
 - , Merkmale 86, 89, 92, 96, 212
 - , Mutter/Kind 133, 134, 142, **153**
 - , Partner 142, **153**
 - , sensorische Eingänge 212
 - , soziale 142, **153**
 - , verhaltensauslösende Kommandos 94, 96
- binokulare Koinzidenz 75
- binokulares Sehen 75, 100, 101, **114**
- Bioelektrizität 30
- biographische Daten 109
- Bionik 254, **259**
- Biotop 39
- bipolare Depressionen 169
- bisexuell 132
- Biß-Attacke 137
- Blauer Kern, s. Locus coeruleus
- Blickmotorik 100
- Blinde 21, 112, 255
- Blindenschrift 112
- Blindsight 107, 108
- Blobs 101, 102
- Blockierungsphänomen 213, 218
- Blut
 - Druck 125
 - Glukosespiegel 119–122, 140, 179
 - Plasmavolumen 124
- Blut/Hirn-Schranke 14, 61, 172, 173, 220, 277
- Body-Mass-Index 123, 124
- Bombesin 122
- Bornasche Krankheit 149
- bottom-up Verarbeitung 110, 224
- Bradykinin 113
- Brailleschrift 112
- Brain-Mapping 27–33
 - s. auch EEG
- Brain Slices 25
- Broca-Aphasie 232
- Broca-Region 219, 229–232, 238
- Brückenkerne 47, 217
- Brofaromin 170
- Bulimie 124, 131
- Bungee Jumping 171, 172
- C**
 - Ca²⁺-Ionen 46, 215, 278, 279, 282, 283
 - CA1-Region 44, 179, 215, 216
 - CA3-Region 44, 215
 - Cadherine 51
 - Cajal-Retzius-Zellen 69
 - Calmodulin 46, 215
 - cAMP-abhängige Proteinkinase A 53, 136, 210–212, 216, 278, 280
 - Cannabinoid 161
 - Capgras-Syndrom 108
 - Caudatum 48, 225
 - ¹⁴C-2DG-Autoradiographie 28, 45, 96, 97, 102
 - Cephalisation 47
 - Cephyrin 53
 - Cerebellum 42, 45, 47, 49, 197–200, **204**, 216–218, 223, 225, 226, 228, **239**
 - cerebraler Cortex, s. Neocortex
 - Cheesburger-Phänomen 172
 - cheese-reaction 170
 - Chemotherapeutika 146
 - Chiasma opticum 91, 99, 100
 - Chloridionenkanäle 40, 169
 - Chlorpromazin 40, 131, 158, 167
 - Cholecystokinin 121, 158
 - Chordotonalorgan 188
 - Chorea Huntington 202, **204**
 - Choreographie, motorische 197, **204**
 - Chromosom
 - 1 62
 - 4 69
 - 5 69, 150, 165
 - 6 135, 146, 165, 170, 237
 - 11 150, 170
 - 14 62
 - 17 69
 - 19 62
 - 21 62
 - 22 165
 - X 70, 126, 127
 - Y 125, 126,
 - Chronische Polyarthritis 149
 - Chronisches Müdigkeitssyndrom 23, 152, 170
 - Cladogenese 43
 - clock-Gen 175
 - Clonidin 203
 - Clorgylin 170
 - Clozapin 131, 158, 167
 - Coca-Strauch 159
 - Cocain 40, 159, 160, **181**
 - Cochlea-Implantat 255
 - Cocktail-Party-Effekt, s. Party-Effekt
 - Coffein 159
 - Colanin 159
 - Collapsin 52
 - Colliculus superior 100, 108
 - Colonie stimulierender Faktor 146
 - comm-Gen 52
 - Computer 245, 246
 - Connectin 52
 - Connection-Machine 245
 - Conopeptid 60
 - context conditioning 215
 - Corpus callosum 229, 235
 - Corpus geniculatum laterale 71, 75, 99, 100, 104, 176
 - Corpus striatum, s. Striatum
 - Cortex, Neocortex **78**
 - , aktivierungsabhängige Ausprägung 74–77
 - , aktivitätsabhängige Raumzuweisung 111–113, **114**
 - , assoziativer 198
 - , auditorischer 72, 73, 111
 - , Dicke 67–69
 - , Entwicklung 65–70
 - , Evolution 66
 - , Fläche 67–69
 - , inferotemporaler 103, 104
 - , Kolumnenbildung 68
 - , Lateralisierung 227–234
 - , Lesen, Sprechen, Schreiben 108, 229
 - , motorische Karten 71, 198
 - , motorischer 198
 - , okzipitaler 104, 107
 - , parietaler 104, 105
 - , Planum temporale 229, 234
 - , präfrontaler 65, 105
 - , prämotorischer 198
 - , Raumverteilung 111–113
 - , Re-Modelling 112
 - , sensorische Karten 71, 73
 - , sensorische Substitution 111, **114**
 - , somatosensorischer 71, 198
 - , Sprachareale 229
 - , temporaler 230
 - , visueller 99–113
 - , Volumen 63, 65
 - Cortexareale, s. Areale
 - Corticotropin, s. ACTH
 - Corticotropin-Releasing-Hormon 122, 134, 137, 140, 151, **153**
 - Cortisol 23, 128, 132, 140, 146, 150, 151, **153**
 - Rezeptoren 141, 170
 - Spiegel 57, 132, 141, 143–145, 170, 171
 - Cortison 141
 - Craving 160
 - Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 63
 - cue conditioning 215
 - cyclisches Adenosinmonophosphat 46, 53, 280

Cyclohexamid 222
 Cyclosporin-A 149
 Cytochrom C 46
 Cytokine, s. Zytokine
 Cytosin-Adenin-Guanin-Triplett
 202, [204](#)

D

D₁/D₂-Rezeptor, s. Rezeptoren
 Darwinismus 39, 42
 Dauerstreß 141
 Deep Blue, Schachcomputer 258
 Degenerationen 19, 141, 201
 Dehnungsreflex 187
 deklaratives Gedächtnis 223–225,
[239](#)
 Delta
 – Schlaf 150
 – Synchronisation 178
 – Wellen 26, 178
 Demenz 61, 149, 236
 demokratische Steuerung 21, 190,
[194](#), [204](#)
 Dendrit 46, 212, 277, 278
 Denken [239](#)
 s. auch Lernen
 –, Ausfälle von Spracharealen 232
 –, Bewußtsein 235
 s. auch Bewußtsein
 –, Broca-Areal 231
 –, Corpus callosum 229
 –, geschlechtsspezifische Unter-
 schiede 234
 –, Lateralisierung beim Menschen
 228, 229
 –, Legasthenie 232
 –, Muttersprache und Fremdsprachen-
 erwerb 231
 –, PET-Studien 227
 –, phylogenetische Aspekte 64, 233
 –, Rechts-/Linkshänder 234
 –, sensorische Tests 228
 –, Sprachareale 229
 –, Sprachsequenzierung 232
 –, Sprechen, Schreiben, Verstehen
 229
 –, Wernicke-Areal 230
 Denkprozesse 209, 226, 229, 230,
 235, 237, [239](#), 258, 270, 272–274
 Depolarisation 277
 Depressionen 40, 131, 141, 144,
 149, 157, 162, 169, [181](#), 237
 Deprivation 36, 37, 74–76, 111, 112,
 212
 Designer-Drogen 161
 Desipramin 170
 desynchronisiertes EEG 26, 27, 178
 Deszendenztheorie 39
 Detektionssystem, künstliches 247
 Detektorneuron 88
 Deutocerebrum 47
 Diacylglycerin 278, 280
 Diagnose 263, 267

dichaptischer Berührungstest 229
 dichotischer Hörtest 228
 Dichteeffekt, Population 143
 Diencephalon 45, 47
 Differenzbild-Analyse, künstliche
 neuronale Netze 252
 digitale Wesen 257
 Dihydro(DH)-Testosteron 126, 128,
 133
 Dishabituation 210
 Disinhibition, s. Enthemmung
 Disruptive Selektion 43
 Divergenz 159
 Dominanz 137, 138
 – Beziehungen 142, 143, [153](#)
 – Hierarchien 143, 144
 Dopamin 23, 40, 45, 57, 96, 97, 123,
 127, 131, 157–167, 172, [181](#),
 196, 199–202, [204](#), 223
 Doping 126
 dorsal ventricular ridge 66
 dorsales hippocampales Pallium, s.
 Pallium
 dorsomedialer Thalamus 220
 Down-Syndrom 61
 Drogen 23, 40, 159–165, [181](#)
 –, Amphetamin 40, 161
 –, Cocain 40, 159
 –, Designerdrogen 161
 –, Dopamin und Cocainsucht 40,
 160
 –, Ecstasy 40, 161
 –, Marihuana 161
 –, Methadon-Substitution 164
 –, Nikotin 163
 –, Opiate 163
 –, Suchtproblem 160, 164, 165
 –, Wirkungsweise 164
 Drohen
 –, Gestik 136
 –, Mimik 136
 –, Rufe 137–139
Drosophila 25, 48, 52, 53, 175
 duales Sehsystem 103, 109
 Duftmarken 142, 237
 Duftprofil 135
 Duftunterscheidung 136
 Dunkelangst, konditionierte 222
 Duplikations-Hypothese 74
 Durst 124, [153](#)
 –, Angiotensin II 125
 –, Angiotensin converting enzyme
 (ACE) 125
 –, Blutdruck 124
 –, hypovolämischer Durst 124, 125
 –, osmomometischer Durst 124
 –, Sensoren 124
 Dynein 281
 Dynorphin 163
 Dyslexie 131

E

Ecstasy 40, 161

ectosylvischer Cortex 111, 112
 EEG-Gerät, Oxford Instruments 32,
 33
 Efferenzkopie 76, 177, 200, [204](#), 236
 Eigendynamik 258
 Eigenreflex 187
 Einbildung 21, 166
 einseitiger Schlaf 180, 227
 elektrische Fische 31, 83
 Elektroencephalographie 26, 28, 31,
 33, 110, 178, 180, 247
 elektronisches Auge 254
 Elektrophysiologie 25, 30
 Elektroschock 215
ems-Gen 48
 Emotionen 103, 119, 157, 168, [181](#),
 224
 –, Belohnungssystem 157, 158
 –, Bestrafungssystem 157
 –, Dopamin 157
 –, Ernährung 172
 –, Fototherapie 174
 –, Lebensgewohnheiten 172
 –, Melatonin 174
 –, Noradrenalin 169
 –, Serotonin 169
 –, Störung durch Drogen 159
 s. auch Drogen
 –, Störung durch Krankheit 165
 –, Winterdepression 173
Emx-Gen 49
 endogene Depressionen 169
 Endoplasmatisches Retikulum 216,
 278, 280
 Endorphine 127, 142, 145, 146, 150,
[153](#), 163, 171, 172, 223, 264
 Energiestoffwechsel 28, 45, 96
 Engramm 221, 238
 Enkephaline 93, 163, 223
 Ensemble, Neurone 26, 93, 95, 105,
[114](#), 179, 198, 209, 221, 222,
 225, [239](#)
 Ensemble-Code 21, 93, 94, 95, 105,
 238
 Enthemmung
 –, Striatum 199, 201
 –, Tectum 91, 93
 entorhinaler Cortex 44, 215
 Entscheiden 87, 237
 Entwicklung des Nervensystems
 39–77
 s. auch Ontogenese
 Entzündungsreaktionen 151
 Enzephalomyelitis 149
 epileptische Patienten 229
 Epiphyse 176
 episodisches Gedächtnis 223–225,
 227, [239](#)
 Erdkröte *Bufo bufo* 20, 45, 88–97,
 197, 209, 238, 265
 Ereignis-korreliertes Potential 26,
 27, 167
 Erfahrung 85, 89, 107, 209

Erfahrungsentzug 36, 37, 74–76, 111, 112, 212
 Erinnerung 44, 78, 221
 Erkennen 83, 84, 89, 90–93, 96, 103, 109, 114
 Erkenntnisebenen 269
 Erkenntnisfortschritt 266
 Erkenntnistheorie 271
 Erkennungshilfe 110
 Erregungsspeicherung 191
 Erwartungshaltung 43, 84, 175
 Eselsbrücken 224
 Essentieller Tremor 202
 Eßgewohnheiten 120
 Eßstörungen 24
 Ethik 266
 Ethologie 31
 Euphorie 157, 159, 161, 164
 Eva-Prinzip 22
 Evolution 19, 39–48, 63–67, 73, 74, 78, 85, 174, 189, 212, 238, 245, 254
 s. auch Phylogenese
 –, Cortexareale 73
 –, Cortexentwicklung 68
 –, Cortexvergrößerung 68
 –, corticales Entwicklungspotential 65
 –, Deszendenztheorie 39
 –, Duplikationstheorie 74
 –, Gehirngliederung 42, 47
 –, Gene für Hirnsegmentierung 48
 –, Gradualismus 39, 63
 –, Intelligenz 64, 238
 –, Invasionstheorie 74
 –, Ionenkanäle 47
 –, Kamm-Hypothese 67
 –, Kolumnenbildung 68
 –, konservierte Eigenschaften 46, 48, 51, 52, 58
 –, Kosten/Nutzen-Prinzip 42
 –, Mantel-Hypothese 66
 –, Neodarwinismus 39
 –, neuronaler Darwinismus 42
 –, Parzellierungstheorie 73
 –, prähistorischer Mensch 63
 –, Punktualismus 64
 –, Selektion und Fitness 39, 43
 –, Theorie des unterbrochenen Gleichgewichts 43
 –, Ursprung des Neocortex 66
 –, Verwandtschaftsbeziehungen 39, 42, 63, 66
 evolutionäre Strategie 43, 78, 175
 Evolutionsbiologie 30, 43
 Exendin 121
 exklusiv-ODER 250, 251
 Expertensysteme 24, 246, 259
 explizites Gedächtnis 223–225, 239
 extrachromosomale Vererbung 129
 extrasusale Skelettmuskulatur 188
 extrapyramidales System 197–199
 extrazelluläre Matrix 51, 69, 281

F
 Farben
 –, Analyse 99, 101–104, 114
 –, Anomalie 108
 –, Information 104
 –, farbkontrastempfindliche Ganglienzellen 99
 Fascicline 51, 53, 54, 211
 Fasciculus arcuatus 231, 233
 Fasciculus uncinatus 224
 Feind 95
 feindempfindliche Neurone 93, 96
 Feinschliff, motorisch 199, 200, 204
 Femininisierung 126
 Fenfluramin 123
 Fettsucht 24, 122, 123
 Fieber 170
 Fibroblastenwachstumsfaktor 50, 148, 202
 Figur/Hintergrund 86, 87, 114
 Fitness 39, 42, 57, 66, 78, 84, 159, 197, 256, 257
 Fixationsneurone 107
 Flehmen 135
 Flucht 89, 90, 96, 190, 191
 Flunitrazepam 169
 Follikel-Stimulierendes-Hormon 127
 Formatio reticularis 26, 110, 177, 236
 Formen
 –, Analyse 103, 104, 114
 –, Blindheit 108
fosB-Gen 133, 153
 Fototherapie 173, 174
 Fregoli-Syndrom 108
 freie Radikale, s. Radikale, chemische
 Fremdspracherwerb 231
 Freßzellen 147
 frontale Leukotomie 221
 frontaler Cortex 30, 105, 107, 219, 220, 223
 Frontallappen 107, 219
frq-Gen 175
 frühe Erfahrung 36, 72, 74–77, 85, 134
 frühkindliche Entwicklung 150
 Funktionseinheiten 91, 96, 98, 101, 103, 192, 194, 196, 198
 Funktionskreis 30, 83
 Furcht 137, 151, 215
 Furchtkonditionierung 215
 Fürsorgeverhalten 22, 129–134, 151
G
 G-Protein 46, 136, 216, 278, 280
 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, s. Rezeptoren
 Galanin 121
 gamma-Aminobuttersäure 23, 40, 158, 168, 181, 199, 202, 279
 gamma-Motoneurone 188

Gammawellen 26, 44
 Gangarten 193
 Ganglioside 222
 Gebärden 139, 233
 Gebärdensprache 233, 234, 238
 Gedächtnis 20, 44, 54, 179, 210, 211, 212, 215, 221, 235, 239
 s. auch Lernen
 –, Amnesien 219, 221
 –, Arbeitsgedächtnis 41, 218
 –, Assoziationen 213
 –, Aufmerksamkeit 110, 177, 226, 236
 –, biochemische Grundlagen 222, 278
 –, deklaratives Wissen 224
 –, Denken 226, 237
 s. auch Denken
 –, episodisches Wissen 224
 –, explizit/implizit 213, 226
 –, Gedächtnissysteme 223
 –, Gedächtnisunterdrückungs-Gene 211, 212
 –, Gen-Transkriptionsfaktoren 211, 222
 –, Informationsauswahl 220
 –, Konditionierungen 213, 215, 217
 –, Konsolidierung 211, 212, 219, 220
 –, Korsakoff-Syndrom 221
 –, Langzeitgedächtnis 221
 –, Ortsgedächtnis 225
 –, prozedurales Wissen 225
 –, Signaltransduktion 210, 216
 –, Synapsenbildung 211, 212, 222
 Gedächtnistest 41
 Gedächtnistransfer 222
 Gegenregulationen 160, 164
 Gehörlose 234
 Gehirn, s. auch Hirn
 –, Bauplan 47, 48
 –, Bewußtsein 237, 271, 272
 –, Computer 245, 246
 –, Denkprozesse 237, 272
 –, Dualismus 272
 –, Entwicklung 47, 67–73, 148
 –, Erkenntnisebenen 17, 269
 –, Gehirn und Geist 267, 271
 –, Gehirn und Seele 267, 271
 –, Geist 15, 270–272
 –, Geisteskrankheiten 15, 165
 –, Gliederung 47
 –, Herzlehre/Hirnlehre 13, 30
 –, Ich selbst 16, 235, 271, 272
 –, Ideologie 265
 –, Kammerlehre 30
 –, Kategorienfehler 269, 270, 272
 –, Kausalität 16, 264, 270
 –, Leib/Seele-Problem 16, 272
 –, materialistischer Monismus 272
 –, Mechanisten/Vitalisten 269
 –, Metaphysik 263, 268
 –, Modellvorstellungen 267, 268

- , nothing-else-buttery 17, 268
- , Orientierungsproblem 266
- , Phrenologie 30
- , Rationalismus/Irrationalismus 264
- , Selbsterfahrung des Geistes 15, 16, 265, 266, 270
- , Spirituslehre 30
- , Weltdeutungen 16, 267
- , Wirklichkeit 17, 265
- Geisteskrankheiten 15
 - s. auch Schizophrenie
- Geisteswissenschaften 13, 269
- Geißelbewegung 281
- Generalisation 64
- generalisierte Angst 168
- Gen-Transkriptionsfaktoren 210, 211, **239**, 280
- Gen-Uhren 175
- Gene
 - , early response 133, 153, 211
 - , late response 211
- genetische Algorithmen 256, **259**
- genetisches Programmieren 25, 256, **259**
- Genitalreflexe 131
- genomische Prägung 129
- Gentherapie 129, 202
- geographisches Gedächtnis 225
- geometrisch-räumliches Vorstellungsvermögen 227, 228, 234
- gerichtete Selektion 43
- Geruchsunterscheidung 135, 136
- Gesangssystem 133
- Geschichte, Naturwissenschaften 13, 14, 263, 269, 270
- Geschichte, Neuro- und Verhaltensbiologie 30, 31
- Geschlechtschromosomen 22, 125, 126
- Geschlechtsdifferenzierung 125, 126, 129
- geschlechtsspezifische Unterschiede 131, 233–235
- Gesichtererkennung 41, 43, 87, 104, 106, 108, 110, 219, 224, 225
- gesichtsselektive Neurone 104–106, 253
- Gestalt
 - , Begriff 86, 88
 - , Komponenten 103, **114**
 - , Wahrnehmung 86, 87, 90, 93, 103, 104, 106, **114**
- Gestik 104, 136, 233, 234, 238, **239**
- Gewöhnung 85, 94, 119, 209
- Gliazellen 50, 68, 212, 277
- Globus pallidus 199, 201, **204**
- Glücksgefühl 158, 171
- Glücksspiel 23, 165
- Glucocorticoid 140
 - , Rezeptoren 134
- Glukagon 121
- glukagon-like peptide 121
- Glukosegebrauch 28, 45, 96
- Glukoserezeptoren 121
- glukostatische Theorie 120, 121
- Glutamat 50, 57, 60, 141, 166, **181**, 192, 199, 223, 280
 - , Rezeptoren 169, 216
- Glutaminsäure 172, 202
- Glycin 53, 172, 192
- Glykosphingolipide 222
- Golgi-Apparat 46, 278
- Gouvernanten-Proteine 63
- Gradualisten 43, **78**
- Grammatik 232
- Granulozyten 146
- Grapheme 230, 232
- Graue Substanz 55
- Graupapagei 64
- Greifbewegungen 89, 104, 106, 108
- Grimassen 139
- Größenkonstanz 93
- Großhirnrinde, s. Cortex, Neocortex
- Grundlagen, Muskelphysiologie
 - , Aktin/Myosin-Interaktion 281
 - , ATP 282
 - , Ca²⁺-Ionen 283
 - , Inositoltriphosphat 283
 - , Querbrücken-Hypothese 281
 - , Sarkoplasmatisches Reticulum 282, 283
 - , Signaltransduktion 282
 - , T-System 282
 - , Troponin/Tropomyosin 283
- Grundlagen, Neurophysiologie
 - , Adenylatzyklase 280
 - , Aktionspotential 277
 - , ATP 280
 - , Axon 277
 - , Calmodulin 280
 - , cAMP 280
 - , Dendrit 277
 - , Diacylglycerin 280
 - , G-Proteine 280
 - , Gen-Transkription 278, 279
 - , Inositoltriphosphat 278
 - , Ionenkanäle 279
 - , Ionenpumpen 278, 279
 - , Markscheide 277
 - , Neurit 277
 - , Neurotransmitter 279
 - , Phospholipase C 280
 - , postsynaptisches Potential 279
 - , Proteinkinasen 280
 - , Rezeptoren 279, 280
 - , second messenger 280
 - , Signaltransduktion 278
 - , Stickoxid 280
 - , Synapsentypen 279, 280
 - , Vesikel 279
- Grundlagenforschung 25, 56, 60, 61, 75, 202, 254
- Guanidiniumchlorid 63
- Guanosinmonophosphat, cyclisches 215, 216, 278
- Guanosintriphosphat 215
- Guanylatzyklase 215, 216, 278
- Gyrus
 - angularis 103, 108, 230, 231, 233
 - circumflexus 108, 231, 233
 - dendatus 44, 57
 - frontalis 41, 219
 - fusiformis 103
 - parahippocampalis 103, 105
 - postcentralis 71
 - praecentralis 71
- H**
- Herzinfarkttrisiko 144
- Herzlehre 13, 30
- Herzschlagraten 143
- Herzstillstand 61
- heterosexuelle Kopulation 130
- heterosynaptische LTP bzw. LTD 211
- hidden layer 250, 252
- hierarchische Steuerung 21, 190, **204**
- high-Geühl 160, 161
- Highdensity-Lipoprotein 140
- Hilflosigkeit 142
- Hinterhauptlappen 107
- Hinterhirn 47
- hippocampales Pallium, s. Pallium
- Hippocampus 44, 56, 57, 61, 105, 134, **153**, 179, 215, 216, 220, 224, 226, 228, **239**
 - , Auswahl Schleife 220, 221
 - , Volumen 141
- Hirn
 - Durchblutung 61, 178
 - Entwicklung 39–77
 - Gewicht 57, 65
 - Läsionen 26, 224
 - Lehre 14, 30
 - Physiologie 30
 - Selbststimulation 138, 157, 201
 - Stamm 48, 197, 198, 225
 - Stimulation 119, 120, 137, 138
 - Temperatur 178
 - Tod 16, 61
 - Volumen 63, 65
- Hirnschlag, s. Schlaganfall
- Histamin 113, 150, 196
- historische Zeittafel 30
- HIV-Virus 148
- Hoden 126, 127, 145
- Höhlengrau, s. Zentrales Höhlengrau
- Holographie, Gedächtnis 221
- Homeobox-Gene 48
- Hominiden 63, 233, 234
- Homo
 - erectus 63, 64
 - habilis 63, 64
 - neanderthalensis 64
 - sapiens 63, 64
- Homologie 39, 66
- Homöostase 30, 59, 119, **153**
- homöostatische Triebe 119, 124

- Homosexualität 22, 128, 131, 132
homosynaptische LTP 211
Hör- und Sprachareale 111, 139
Hören 231, 255
Hörersatz 255
Hormon-Induktion 125
Hox-B-Gene 49
Hundsgiftgewächs 171
Hunger und Sättigung 24, 95, 119, 120, 140, **153**, 159
–, Aphagie 120
–, Appetit-Zentren 121
–, Appetitzügler 123
–, Blutzuckerspiegel 121
–, Body-Mass-Index 124
–, Bulimie 123
–, Diät 173
–, Eßstörungen 123
–, Hyperphagie 120
–, lateraler Hypothalamus 121
–, Leptin/Neuropeptid Y 122
–, Magersucht 124
–, *ob*-Gene 123
–, Obesitas 124
–, Serotonin 123, 172, 173
–, Sollwert-Konzept 121
–, ventromedialer Hypothalamus 121
Huntingtin-Protein 202, **204**
Hybridome 147
Hydrocortison 141
Hyperforin 170
Hyperkomplexe Zellen 103
Hyperphagie 120, 121
Hyperpolarisation 277
Hypertonie 141
Hypophyse 146, 151
Hypophysen-Nebennierenrinden-System 140, 144, 170
Hypothalamus 137, 138, 146, 151
– lateraler 120, 121, 124
– ventromedialer 120, 121
Hypothalamus-Hypophysen-System 140, 145, 146
hypovolämischer Durst 124, **153**
- I**
Ich selbst 235, 271
Ich-Bezogenheit 160
Identifizieren 83, 84, 89, 90–93, 103, 109, **114**
Ideologie 265
IgE 150
IgG 147, 150
Imipramin 40, 170
immediate early genes 133
Immunsystem 23, 58, 134, 135, 145–**153**, 170, 179
–, AIDS 148, 149
–, Allergien 149
–, Antigen/Antikörper 147
–, Antworten/Abwehr 147, 148, 277
–, Autoimmunkrankheiten 149
–, Bornasche Krankheit 149
–, chemische Immunreaktionen 147
–, Gedächtniszellen 147
–, Immunglobuline 51, 147–150
–, Immunisierung 147, 151
–, Immunschutz des Nervensystems 148
–, Immunsuppression 140, 142, 144, 151, 152
–, Interleukine 147, 148, 151
–, konditionierte Immunantworten 150, 152
–, Leukozyten 145, 146
–, MHC (major histocompatibility)-Komplex 135, 146
–, monoklonale Antikörper 147
–, Multiple Sklerose 149
–, Nervensystem und Immunsystem 150
–, Schutz/Schwäche 147, 148, 151
–, zelluläre Immunreaktionen 148
–, Zytokine 149
Immunsystem/Streßsystem 150–152
Immunzytochemie 25, 44
implementierende Funktionen 196, **239**
implizites Gedächtnis 223, 225, 226, **239**
Individuum 84, 209, 266
Induktion, entwicklungsgeschichtliche 49
Infektion 151
inferiorer temporaler Cortex 103, 104, 107
inflammatorisch, s. Entzündungsreaktionen
Informationsauswahl 220, 224
Infrarot-Detektion 83
inhibitorisches postsynaptisches Potential 279
Initialisierung, neuronales Netzwerk 253, **259**
Innere Uhr 24, 157, 174–**181**
–, Aufmerksamkeit 177
–, einseitiger Schlaf 180, 227
–, *Formatio reticularis* 177
–, Gedächtnis 179
–, Interleukin-1 179
–, Jetlag 176
–, Melatonin 176, 179
–, Nucleus tractus solitarius 151, 177
–, Pinealorgan, Zirbeldrüse 176
–, REM-Schlaf 178
–, Rhythmus-Gene 175
–, Schlafprobleme 179
–, Schlafstrategien 180
–, Suprachiasmatischer Nucleus (SCN) 174, 176
–, SWS-Schlaf 178
–, Synchronisationen 175
–, zirkadiane Rhythmen 174
Inositoltriphosphat 136, 216, 278, 280, 282, 283
instrumentelle Konditionierung 30, 213, 214, **239**
Insulin 121, 172
integrative Neurone 49, 89, 96, 98, 100, 103–106, 249–251
Intelligenz 64, 69, **78**, 235, 238
Interferone 149
Interleukine 23, 147–151, **153**, 170, 179
Internetamorphose 108
Interpolation, künstliches neuronales Netz 252
Intervall-Lernen 212
intrafasale Muskulatur 188
intrakranielle Selbstreizung 138, 157, 201
intraspezifische Aggression 136
intrazelluläre Matrix 280
Invarianz 86, 87, 90, **114**
Invasions-Hypothese 74
Inzucht 135
Ionenkanäle 46, 47, 277, 278
Ionenpumpen 46, 279, 283
Irrationalismus 264
Ischämie 60, 61
Isocortex 66
- J**
Ja/Nein-Entscheidungen 87
Jacobson'sches Organ 134
Jetlag 176, 177
Johanneskraut 170
- K**
K-Typ, s. Streßtypen
Kainat-Rezeptor, s. Rezeptoren
Kainsäure 121
Kamm-Hypothese 65, 66
Kammerlehre 30
Kanten-Detektion 37, 76, 102, **114**
Karikatur 121
Katalepsie 188, 189, 197, **204**
kategoriale Zuordnung 86, 237
Kategorie 84, 86, 93, 96, 105, 238, 258
Kategorienfehler 269, 270, 272
Kaubewegungen 195
Kausalbeziehungen 83, 264, 270
Kavapyrone 169
Kehlkopfplage 139
Kernspin-Angiotomographie 29
Kernspinresonanz-Spektrographie 29
Ketamin 236
Kiemenrückziehreflexion 210
Killerzellen 147
Kinesin 281
klassische Konditionierung 30, 212–214, **239**
klassische künstliche Intelligenz 24, 246
Kleinhirn, s. Cerebellum
Kletterfaser 216–218

- Knochenmark 146
 Knock-out-Mutanten 25, 60, 133, 160, 175
 kognitive Funktionen 200, 225
 Koinzidenz-Detektion 75, 222, 249
 Kolumnen 36, 37, 100, 198
 – Entstehung 68
 Kommando auslösendes System 22, 88, 89, 95, 96
 Kommandoneuron-Konzept 88
 Kommandosystem 88
 Kommissuralfasern 44, 47, 52, 215, 216, 229
 Kommunikation 83, 104, 137, 142
 Komplexe Zellen 103
 Komponentenpaarung 213
 konditionierte Furcht 215
 konditionierte Immunantwort 152
 konditionierte Reaktion 213
 konditionierter Reflex 30
 konditionierter Stimulus 213
 Konditionierung **239**
 –, instrumentelle 213
 –, klassische 213–218
 –, Verzögerungs- 213, 226
 –, Spur- 213, 226
 Konfiguration 86, 87, 90, 93, 103, 105
 konservierte Eigenschaften 46, 48, 52, **78**, 212
 Konsolidierungszeit 219, 220, 222
 Kontaktmoleküle 51
 Kontext 85, 198
 Kontiguität 213
 Kontingenz 213
 Kontrast
 – Grenze 75, 98, 99, 102, **114**
 – Verschärfung 99
 Konvention 85, 86
 Konvergenz 96, 104
 Koordinationsprinzipien 193
 Koordinationsprogramme, motorische 198
 Kopfmodell 30
 Kopulation 130, 131
 Körnerzellen 44, 217
 Körper
 –, Abwehr 20, 141
 –, Geruch 135, **153**
 –, Gewicht 124
 –, Karte 71, 198
 –, Pose 187
 Körperbewußtsein 237
 Korsakoff-Syndrom 221, 225, 226
 Kosten/Nutzen-Prinzip 42, 43, 57, **78**, 141
 Krankenpflege 151
 Kröte, s. Erdkröte
 kritische Periode, s. sensible Phase
 künstliche Evolution 257, 258
 Künstliche Intelligenz (KI) 24, 245, 246, 247, 258, **259**
 –, Arm/Bein-Prothesen 256
 –, Artificial Life (AL) 257
 –, Backpropagation-Algorithmus 252
 –, Bionik 254
 –, Cochlea-Implantat 255
 –, Gehirn und Computer 245, 246
 –, genetisches Programmieren 256
 –, klassische KI 246
 –, künstliche neuronale Netze (KNN) 24, 197, 245–254, **259**
 –, künstliche Neurone 249, 250
 –, Netz-Topologie 250, 251
 –, Netzwerkeigenschaften 252
 –, neurobiologische Parallelen 253
 –, Neuroinformatik 246
 –, ODER-Logik 250
 –, parallel distributed processing 245
 –, Perceptron 247
 –, Retina-Implantat 254
 –, sensorische Substitution 255
 –, Trainingsalgorithmen 252
 –, UND-Logik 249
 –, XOR-Logik 250, 251
 künstliches Leben 25, 257, **259**
 künstliches Ökosystem 257
 Kurzzeit-Langzeit-Transfer 220
 Kurzzeitgedächtnis 218, 219, 220, **239**
 Kurzzeitspeicher 220
L
 L-Dopa 201, 203
 Ladungsträger 277
 language of thought 246
 Langzeit-Depression 211, 212, 217–219
 Langzeit-Potenzierung 94, 202, 211, 212, 215, 217, **239**
 Langzeit-Streß 141
 Langzeitgedächtnis 177, 210–212, 220, 221, **239**
 Langzeitspeicher 219, 220
 Lashley 31, 226
 laterale Inhibition 98, 99, 245
 lateraler Hypothalamus 120, 121, 124
 Lateralisation 227–235
 Laufbandtraining 57, 202–**204**
 Laufbandversuche 194, 195
 Lautmuster 139
 Leben
 –, Erhaltungsprozesse 58
 –, Erhaltungsreserve 57
 –, Gewohnheiten 172
 –, Zeitspanne 58
 Leersprache 232
 Legasthenie 232
 Leib und Seele 16, 267, 272
 Leitmoleküle 51
 Leitungsaphasie 233
 Leitungsgeschwindigkeit 47, 50, 99, 277
 Leptin 24, 122, 123, **153**
 Leptin/Neuropeptid Y 122
 Lernen 54, 94, 137, 150, 152, 158, 209, **239**, 280
 s. auch Denken, Gedächtnis
 –, aktivitätsabhängige synaptische Plastizität 53, 54, 210
 –, angeboren/erlernt 84, 85, 209
 –, *Aplysia* 210
 –, assoziatives Lernen 213
 –, Blockierungs-Phänomen 213
 –, Cerebellum 200, 217
 –, CREB2/CREB1-Balance 212
 –, Dishabituation 210
 –, Endorphine 223
 –, Furchtkonditionierung 168, 215
 –, Gedächtnisunterdrückungs-Gene 212
 –, Gen-Transkriptionsfaktoren 211
 –, Habituation 209
 –, *Hermisenda* 214
 –, Hippocampus 220
 –, Hypophysenhormone 223
 –, instrumentelle Konditionierung 213
 –, Intervall-Lernen 212
 –, klassische Konditionierung 213
 –, Kontiguität 213
 –, Kontingenz 213
 –, Langzeitdepression (LTD) 211, 218
 –, Langzeitpotenzierung (LTP) 211, 215
 –, Lidschlagkonditionierung 217
 –, massives Lernen 212
 –, Neurotransmitter 222
 –, Prägungen 74, 85
 –, reizspezifische Gewöhnung 209
 –, Sensitisierung 210
 –, strukturelle Grundlagen 53, 54, 211
 –, synaptic tagging 217
 Lernalgorithmus 250, 252, **259**
 Lernerfolg 212, 213
 Lernhemmung 211, 212
 Lernpsychologie 31
 Lernstrategie 212
 lesbisch 128, 132
 Lese/Schreib-Schwäche 232
 Lesen 230
 Leukämie 146
 Leukozyten 145, 146
 lexikalisches Gedächtnis 223
 Leydig-Zellen 125
 Librium 169
 Lichtperiode 174
 Lidschlagkonditionierung 216–218, 226
 Liebespille, s. Ecstasy
 Ligand 279
 Limbisches System 23, 48, 103, 105, 131, 137, 139, 150, 157, 158, 163, **181**, 220, 223, 224–226, 238
 Linguistik 230
 Linkshänder 228, 229, 233, 234

- Lissencephalie 69
 literale Alexie 233
 Lithium-Präparat 170, 181
 local circuits 227
 Locus coeruleus 121, 151, 158
 Lokaladaptation 100
 Lokalisieren 83, 89, 94, 106, 109, 114
 Lokomotion 191–195
 Lordosestellung 131
 Lowdensity-Lipoproteid 140
 Lügendetektoren 167, 168
 Lustgefühl 158
 Luteinisierendes Hormon 127
 Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon 127
 Lymphozyten 146, 147
 Lysin-Vasopressin 223
- M**
 Magersucht 24, 123, 124
 Magnetenzecephalographie 28
 magnozelluläre bzw. parvozelluläre Neuronenschichten 99, 101, 103, 106
 Makrophagen 146–148
 Makrozyten 147
 Mandelkerne, s. Nucleus amygdalae
 Manie 169, 170
 männliche Differenzierung 125, 126
 männliches Verhalten 126
 Mantel-Hypothese 66
 MAO-Hemmer 40, 170, 201
 Marihuana 161
 Markermoleküle 55
 Markscheide 46, 50, 149, 277, 278
 Maskierung, visuelle 87
 Maskulinisierung 126, 128, 130
 massives Lernen 212
 Masturbation 130
 materialistischer Monismus 272
 Mauthner-Neuron 88
mdab1-Gen 69
 Mechanisten 30, 269
 medialer Thalamus 220
 mediales hippocampales Pallium, s. Pallium
 Medulla oblongata 45, 47, 94, 95
 Melanocortine 223
 Melatonin 24, 57, 59, 150, 174, 176, 179–181
 Membranpotential 46, 277
 Menstruationszyklus 235
 mentale Vorstellung, s. Sich-Vorstellen
 mentales motorisches Training 200, 204
 Merkmal
 - Beziehungen 92, 93, 96, 106, 265
 - Beziehungs-Algorithmus 89, 91
 - Bindung 97, 91, 93, 96, 114
 - Codierung 225
 - Filter 89, 93, 96, 114, 250
- mesencephales Höhlengrau 131, 138, 139, 157
 Mesencephalon 45, 47, 54
 Meskalin 178
 mesolimbisches dopaminerges System 48, 131, 158
 Metaphysik 263
 Metencephalon 47
 Methadon 164, 165
 Methionin-Enkephalin 93, 113
 Methoden der Neurobiologie
 - , bildgebende Verfahren 28
 - , EEG, EKP, MEG 26
 - , Experimentalkulturen 25
 - , Grundlagenforschungen 25
 - , MRI, NMR, PET, SPECT 28, 29
 - , Studien am Menschen 26
 - , virtuelles Skalpelt 30
 Methodik 266
 Methylierungsmuster 129
 Mikrogliazellen 50, 148
 Mikrosakkaden 100
 Mimik 104, 136, 234, 238, 239
 Mittelhirn 45, 47, 54
 Mobbingrufe 137–139
 Mobilitätstraining 19, 57, 202–204
 Moclobemid 170
 Modellvorstellungen 96, 267, 268, 270
 moderne KI, s. künstliche Intelligenz, künstliche neuronale Netze
 Modulatoren, s. Neuromodulatoren
 Monoaminooxidase 40, 137, 170, 171, 201
 Monoaminooxidase-Hemmer 40, 170, 201
 monoklonale Antikörper 147
 monokulare Deprivation 74
 monopolare Depressionen 169
 monosynaptischer Reflex 187, 188
 Monozyten 146, 148
 Moosfasern 44, 146, 148, 216–218
 morphogenetische Felder 48
 Motivationen 83, 85, 89, 107, 114, 119, 153, 198
 Motivationssysteme 95, 119, 153, 220
 - , Aggressivität 136
 - , Definitionen 119
 - , Durst 124
 - , Hunger 119
 - , Sexualität 125
 Motocortex 32, 71, 104, 139, 198, 199, 204, 230, 231
 Motoneurone 191–194, 282
 motorische
 - Einheit 198, 283
 - Endplatte 282
 - Fertigkeiten 225
 - Koordinationssysteme 83, 88, 94, 95, 114, 197–199
 - Programme 19, 197, 199
 - Routinen 199
 - Systeme 114, 197, 198
- Motorkoordinationen 197, 204
 s. auch Bewegungskoordination
 Müllerscher Gang 125–127
 Multiple Sklerose 20, 59, 131, 146, 149
 Multisensorik 111, 112
 Muskel
 - Bau und Funktion 281–283
 - Faser 282
 - Kontraktion 281–283
 - Lähmung 178, 180
 - Länge 187
 - Spindel 177, 187, 188, 195
 - Synapse 53, 54
 - Tonus 178
 Mustergenerator, motorischer 190, 191
 Mutationen 46, 54, 58, 62, 69, 122
 Mutter/Kind-Interaktionen 133, 134, 142
 Mutter/Säuglings-Bindung 133, 134, 142
 mütterliche Fürsorge 133, 134
 mütterliches Verhalten 129
 Muttermilch 173
 Muttersprache 231
 Myelencephalon 47
 Myelin-basisches Protein 149
 Myelinscheide 50, 56, 149, 277
 Myosin 280–283
 mythische Vorstellungen 263
- N**
 N200-Welle 28
 N300-Welle 28
 N400-Welle 28, 167
 Na⁺-Ionenkanal 47, 277
 Nachhall-Effekte 219
 Nachhirn 47
 Nachtschichtarbeiter, s. Schichtarbeiter
 Nahrungsablehnung 120, 124
 Nahrungsaufnahme 120
 Naloxon 171
 Nanofaseroptik 25
 Nanostrukturtechnik 25
 Narkose 113, 236
 Natriumamobarbital-Test 234
 natürliche Auslese 39, 42, 159, 256
 Naturwissenschaften 13, 17, 263
 Nebennieren-Hyperplasie 128, 132, 235
 Nebennierenmark 146
 Nebennierenrinde 146, 151
 Nebenwirkungen, medikamentöse 171
 negative Verstärkung 214
 Neocortex 65, 67, 78, 197, 223, 225
 s. auch Cortex
 Neodarwinismus 39
 Nerven-Bypass 55
 Nervensysteme 14, 46, 47, 78
 Nervenwachstumsfaktoren 49, 50, 56, 148, 149

- Nervus
 - olfactorius 45
 - opticus 45, 70, 71, 91, 99, 100
- Netrine 51, 52
- Netz-Topologie, künstliches neuro-
nales Netz 250
- Netzhaut, s. Retina
- Netzwerkeigenschaften 196, 252
- Netzwerkparameter 250, 252
- Neuroorganisation, neurale 70, 113,
202, 203
- Neuralleiste 49
- Neuralplatte 49
- Neuralrohr 67
- Neurit 46, 277, 278
- Neuro-Computer 245, 254
- neuroaktive Stoffe 164
- Neuroanatomie 25, 30
- Neuroarchitektur 49, 68, 112, 253
- Neurobiologie 13, 17, 19, 25, 245,
258, 263, 274
- neurochemische Gleichgewichte
159, 160–171
- Neurochirurgie 26, 30, 140, 201, 221
- neurodegenerative Prozesse 44,
59–63, 141, 168, 180
- Neurodermitis 150
- Neuroethologie 31
- Neurogenese 47–49, 67, 70
- Neurogenetik 25
- Neuroglia 14, 50
- Neuroimaging 29
- Neuroinformatik 245, 246, 258, **259**
- Neuroleptika 40, 167
- Neuromere 48
- Neuromodulation 139, 195
- Neuromodulatoren 46, 93, 97, 192,
196, **204**
- neuromuskuläre Kontakte 53, 54,
281, 282
- Neuron 14, 46, 277, 278
- neuronale Interaktion,
s. integrative Neurone
- neuronale Selektivität 92, 93,
102–106
- neuronaler Darwinismus 42
- Neuronenlehre 30
- Neuronenschaltungen 96, 98, 104,
253
- Neuronenverlust 44, 56, 57
- Neuropeptid Y 24, 93, 121–123, **153**
- Neuropharmakologie 25, 40, 165
- Neurophysiologie 31
- Neuroprotektion 49, 56, 223
- Neurosen 168, 220
- Neurostimulanzien 40, 123,
159–162, 165
- Neurotensin 166
- Neurotransmitter 46, 172, 277
- Neurotransplantation 202
- Neurotrophine 55, 56
- Neurotubuli 278, 281
- Neurowissenschaft 263
- nicht-assoziatives Lernen 209
- nicht-homöostatische Triebe 125,
136
- nigro-striatales dopaminerges System
48, 158
- Nikotin 163, 165
- nikotinische Rezeptoren,
s. Rezeptoren
- Nische 175
s. auch ökologische Nische
- NMDA-Rezeptor, s. Rezeptoren
- NO (Stickoxid) 60, 215, 216, 278,
280
- Noradrenalin 40, 127, 135, 137, 140,
146, 150, **153**, 158, 166, 169,
170, 172, 176, 220, 223
- noradrenerger Blauer Kern,
s. Locus coeruleus
- noradrenerges Bündel 135
- Notizblockgedächtnis 218, 219
- nuclear factor kappa B 59, 60
- Nucleus
 - accumbens 23, 45, 96, 97, 131,
158, 162, 165, **181**
 - amygdalae 105, 121, 131, 137,
138, 140, 151, 157, 168, 169, 215,
220, 224, 228
 - coeruleus 135, 158, 177
 - dentatus 200
 - des akzessorischen optischen
Systems 100
 - habenulae 61
 - interpositus 217, 218
 - niger 121, 158, 199, 201, 202, 225
 - ruber 217, 218
 - subthalamicus 199, 201
 - suprachiasmaticus 100, 130–132,
174, 176, **181**
 - tractus solitarius 151, 177
- O**
- Ob-Gen 122, 123
- Obesitas 122, 124
- Objekt
 - Bezug 86
 - Identifikation 83, 84, 89, 103,
104, 224
 - Kategorie 84, 88
 - Lokalisation, s. Lokalisieren
- Octopamin 159, 196
- ODER-Logik 250, 251
- Odorant-bindendes Protein 136
- Off-Zentrum-Neurone 98, 103
- ökologische Nische 43
- Oktopamin, s. Octopamin
- okzipitaler Cortex 32, 99, 100, 107,
220
- Okzipitallappen 107
- olfaktorische Signale 131, 134–136
- Oligodendrogliazellen 50, 55, 149,
277
- Olivenkern 217
- On-Zentrum-Neurone 97, 98, 103
- On/Off-Ganglienzellen 99
- Ontogenese 36, 37, 49–63, 67–72,
74–**78**, 178, 209
- , Agrin 53
- , aktivitätsabhängige Prägungen
53, 74
- , Axon-Regeneration 54
- , axonales Wachstum 50
- , binokulare Deprivation 36, 37
- , binokulare Koinzidenz 75
- , corticale Projektionen 72
- , extrazelluläre Matrix 51
- , Induktion 49
- , Kantendetektion 36, 37, 76
- , Kolumnenbildung 68
- , monokulare Deprivation 74
- , monoton strukturierte Umgebung
76
- , Nerven-Bypass 55
- , Neuroglia 50, 55
- , neuromuskuläre Kontakte 53
- , Neuron/Glia-Interaktionen 50
- , Orientierungs-Kolumnen 36, 37,
76
- , Plastizität der Muskelsynapse 53
- , Regeneration 54, 70
- , thalamo-corticale Verknüpfungen
70
- , topographische Projektionen 70,
71
- , Verschaltung im Rückenmark 51
- , visuomotorische Interaktionen 77
- , Wegweiser-Gene/Proteine 51, 52,
69
- , zentrale Sinnesfelder 70, 71, 73
- ontogenetische Kolumnen 68
- operante Konditionierung,
s. instrumentelle Konditionierung
- Opiat
 - , Antagonist 171, 172
 - , Regulatoren 113
 - , Rezeptoren 163, 164
 - , Sucht 163–165
 - , Systeme 163
- Optimierungsverfahren 256, 257
- optische Täuschung 87, 97
- optokinetischer Nystagmus 100
- orbitaler Cortex 220
- Orexin 121
- Orientierungs
 - Detektoren 76, 102, 103, **114**
 - Kolumnen 36, 37, 76, 100–102
- orthodoxer Schlaf 178
- Ortsgedächtnis 179, 225
- Ortung 83, 89, 94, 106, 109, **114**
- osmometischer Durst 124, **153**
- Osmorezeptoren 124
- osmotischer Wert 124
- Osteoblasten 141
- Osteoklasten 141
- Osteoporose 141
- Östradiol 126, 128, 130, 131, 133
- Östrogen 59, 127, 130, 133

- Rezeptoren 130
- Spiegel 127, 133, 235
- Oszillationen 44
- Oszillator 193, 202
- otd*-Gen 48
- Otx*-Gen 49
- Ovarien 126, 127
- Oxford Instruments' Brain Mapping 32, 33
- Oxidantien 58
- oxidativer Streß 58
- Oxytocin 131, 142, 223

- P**
- P300-Welle 28, 167
- P600-Welle 28
- Paarungen
 - Gesänge 132, 133
 - Motivation 131, 158
 - Rufe 132, 133
 - Verhalten 95, 130, 153
- Pallidum 48, 204, 225
 - , externes 201
 - , internes 201
- Pallium
 - , dorsales 45, 66
 - , hippocampales, mediales 45, 66, 91, 92, 94, 96
 - , laterales 45, 66
 - , olfactorisches 66
- panische Angst 168
- Papez-Kreis 220
- paradoxe Schlaf 178
- parallel distributed processing 22, 88, 89, 101, 103, 109, 245
- Parallel-Computer 22, 245
- parallele Informationsverarbeitung 88, 89, 101, 103, 109, 245, 247, 259
- Parallelfaser 49, 216–218
- Paraphrasie 233
- paraventriculärer Nucleus 123, 140, 176
- parietal-okzipital-temporale Region 233
- parietaler Cortex 32, 104, 106, 107, 200, 220
- Parietallappen 107
- Parkinsonoid 167
- Parkinsonsche Krankheit 20, 59, 149, 199–202, 204, 237
- pars pro toto* 224
- Partnerbindung 142
- Partnerwahl 130, 134, 135
- Party-Effekt 232
- parvozelluläre Schichten, s. magno- bzw. parvozelluläre Schichten
- Parzellierungs-Theorie 73, 74
- passive Verlierer-Typen, s. Streßtypen
- Pawlow 30, 213
- pcd*-Gen 218
- Peniserektion 130, 178
- per*-Gen 175
- periphere Kontrolle 194
- peripherer Nerv 55
- perirhinaler Cortex 215
- Periventriculäre Heterotopie 69
- persistierender vegetativer Status 61
- persönliches Wissen,
 - s. episodisches Gedächtnis
- Persönlichkeit 15, 142, 238
- Pervitin 161
- Perzept 100, 236
- Perzeptionssysteme 96, 101, 108
- Pfadfindprinzipien, neuronale 51–56
- Pflegeverhalten 133, 134, 151, 153
- Phagozytose 147
- Phantom
 - Schmerzen 113
 - Wahrnehmungen 113
- pharmakologische Nebenwirkungen 171
- Phasenkopplung, motorische 193, 194
- Phenothiazin 167
- Phenyläthylamin 161
- Pheromone 134, 135
- Phi-Phänomen 109
- Philosophie 16, 17, 258, 268, 271
- Phobien 168
- Phoneme 230, 232
- Phosphodiesterase 280
- Phospholipase C 216, 278, 280
- Phrenologie 30
- Phylogenie 39–48, 63–67, 73, 74, 84, 139, 178, 197, 225, 233, 234
 - s. auch Evolution
- physiologische Psychologie 30
- Physophilin 279
- Pinealorgan 174, 176
- Planen 109, 198, 204
- Planum temporale 229, 232–234, 238, 239
- Plaquerbildung 61–63
- Plasma-B-Zellen 146, 147
- Plastizität 19, 53, 54, 88, 112, 113, 202, 203, 209–112
- Platzangst 220
- Platzanweismoleküle 51
- Platzcode-Neurone 179, 225
- Polamidon (L-Methadon) 164
- polysynaptischer Reflex 197
- Pons, s. Brückenkerne
- Poplitealpunkt 176
- Populationsdichte 142
- positive Verstärkung 214
- Positronen-Emissions-Tomographie 28, 29, 110, 112, 166, 200, 219, 224, 226, 227, 230, 232, 235, 237, 255
- posteriorer Parietallappen 104, 107
- posttetanische Potenzierung 211
- posttraumatischer Streß 141, 168
- Potentialunterschied 26, 277
- Prader-Willi-Syndrom 129
- präfrontaler Cortex 20, 41, 65, 105–107, 109, 110, 167, 198, 219, 224, 228, 236, 239
- Prägung 74, 85, 129, 134, 212, 235
- prähistorischer Mensch 63, 109
- prämotorischer Cortex 104, 225
- Prämotor/Motorsysteme 95, 191
- Präopiomelanocortine 223
- präoptische Area 124, 129, 130, 132, 133
- präecto-tectale Einflüsse 91, 93, 94
- Präectum 45, 91–94, 96
- Präectumneurone 92, 93
- Preludin 161
- Preseniline 61, 62
- primäre corticale Areale, s. Areale
- Priming 223, 238
- Prionen 63
- Prionenprotein 63
- processing streams 103
- Proctolin 196
- Problemlösen 219, 238, 245, 257
- Progesteron 127, 131
- Prognose 263, 266, 267
- programmierter Zelltod 59, 71, 78, 148
- Programmschaltungen 191, 193, 197
- Projektionsbahnen 71
- Prolaktin 146, 150
- Prolin-Technik 101
- Prosencephalon 47
- Prosopagnosie 108
- Proteinbiosynthese 210, 211, 220, 222
- Proteinkinasen 53, 211, 215, 239, 278, 280
- Protestsituationen 137
- Prothesen 254, 259
- Protocerebrum 47
- Protokolle, neurale 111, 114, 166, 200, 204, 237
- prozedurales Gedächtnis 223, 225, 226, 239
- PrP*-Gen 63
- Psychochirurgie 140
- psychogalvanischer Hautreflex 168
- Psychologie 30, 258, 271
- Psychoneuroimmunologie 150, 153, 171
- Psychosen 141, 166, 167
- psychosomatische Effekte 145
- psychosoziale Aspekte 165–167
- Psychotherapie 171
- Pubertät 123, 126, 127, 132, 233
- punctuated equilibrium 43, 46, 58, 189
- Punktualisten 43, 78
- Pupillenweite 100
- Purkinje-Zellen 49, 216–218, 239
- Puromycin 222
- Putamen 48, 225
- Pyramidenbahn 71, 198, 203
- Pyramidenzellen 26, 44, 198, 215, 239

Q

Querbrücken-Hypothese 281–283
 Querschnittslähmung 19, 55, 202

R

Radiale Gliazellen 67, 68
 Radikale, chemische 62, 149, 180
 Radikalfänger 62, 180
 Rankämpfe 143, 145, 238
 Rangordnung 144, 145
 Rangposition 143, 145
 Ranvierscher Schnürring 50, 278
 Raphe-Kern 72, 121, 158, 172, 174, 176, 177, 236
 rapid eye movements 178
 Rationalismus 264
 Raumangebot, corticales 16, 21, 111, 112
 Raumgestalt 86
 Raumkarten 179, 225
 Raumkonstanz 77, 100
 räumliche Auflösung 99
 räumlich-visuelle Fähigkeiten 227, 228, 234
 Raumorientierung 225
 Raumtiefenschätzung 75, 114
 Raumverteilungsplan, corticaler 21, 111, 112
 Raumvorstellung 179, 224
 Raumwahrnehmung 75, 77, 108, 224
 Raum/Zeit-Beziehungen 193
 rd-Gen 172
 Reafferenz-Prinzip 76, 166
 Realität 21, 166, 237
 Rechenkapazität 21, 65, 66, 113, 114
 Rechtshändigkeit 227, 233, 234
 Redundanz 59, 259
 reeler-Gen 69
 Reelin 69
 reflexartiges Schreiten 202, 203
 Reflexbögen 187, 197
 Reflexlehre 30
 Reflexphysiologie 30
 Regelung der Muskellänge 188
 Regeneration 19, 31, 49, 54, 78, 202
 Regenerationshemmer 55
 Regio
 – olfactoria 136
 – praoptica 124, 129, 130, 132, 133
 Reifung 78, 91
 Reizqualitäten 83
 Reizüberflutung 209
 relative Koordination 193
 Religion 263
 Re-Modelling 21, 112, 114, 254, 255
 Renin 125, 153
 Renshaw-Zellen 195
 Reserpin 40, 171
 Retikulärsystem,
 s. Formatio reticularis
 retikulospinale Neurone 192, 195

Retina 70, 71, 76, 77, 91, 92, 96
 Retina-Implantat 254
 retinale Ganglienzellen 91, 92, 97
 retinale Karten 54, 70, 112
 Retinitis pigmentosa 254
 retinotopie Projektionen 54, 70, 71
 retinotopie Zuordnungen 54, 70, 71
 retrograde Amnesie 219, 221, 239
 Revierverteidigung 135
 rezeptives Feld 91, 92, 98
 Rezeptoren
 –, AMPA/K 215
 –, Benzodiazepin 40, 169
 –, CB₁ 162
 –, CB₂ 163
 –, D₁ 96, 160, 201
 –, D₂ 40, 96, 160, 167, 201
 –, GABA 40, 169
 –, G-Protein gekoppelt 136, 164, 278, 279, 280
 –, Kainat 215
 –, nikotinische 163
 –, NMDA 169, 215, 216, 236
 –, Opiat 163, 164
 –, Y₂ 93
 –, Y₅ 123
 Rezeptor-gesteuerter Ionenkanal 278, 279
 Rhinaler Cortex 220
 Rhombencephalon 47, 48
 rhythmische Bewegungen 189–197, 200
 Rhythmus-Gene 175
 Richtungsinvarianz 90
 Riechschleimhaut 57, 136
 Rigor 201, 204
 Rinderwahnsinn 63
 Risperidon 167
 robo-Gen 52
 Roboter 25, 245, 254, 256, 257, 259
 Rohypnol 169
 Rolltreppen-Phänomen 111
 Routinen, motorische 199
 Rückenmark 47, 192, 195, 197, 198, 225
 –, Fraktur 55, 202, 204
 –, Lernen 202
 –, Neuorganisation 202
 –, Reflexe 187, 195, 197, 202–204
 –, Regeneration 55, 56
 –, Schreiten 203, 204
 –, Verkabelung 51
 Rücktransporter für Neurotransmitter 40, 160, 170
 Rufkategorien 137
 Rufmusterstrukturen 138
 Ruhepotential 277
 Ruhetremor 201, 204

S

Sakkaden 100
 Sarkoplasmatisches Retikulum 282, 283

Sättigung 24, 95, 119, 120, 153
 Sättigungszentrum 120
 Säuglingspflegeverhalten 133, 134
 Sauropsiden 66
 Schädelhirnverletzungen 113
 Schaffer-kollaterale 44, 215, 216
 Scheinbewegungen 109, 166
 Scheinkonturen 102
 Scheitellappen 107
 Schema 86
 Schichtarbeiter 175–177
 Schielen 75
 Schizophrenie 40, 131, 149, 165–167, 181
 –, Antischizophrenika 166, 167
 –, Definitionen und Syndrome 165
 –, Dopamin-Hypothese 166
 –, Lateralisation 166
 –, präfrontaler Cortex 167
 –, Selbst-/Fremd-Unterscheidung 166
 –, Sinnestäuschungen, Halluzinationen 166
 –, Überbewertungen 166, 167
 –, Wahrnehmung und Zuordnung 166, 167
 Schlaf 177–180
 Schlafdeprivation 179
 Schlaflosigkeit 160, 166, 177, 179
 Schlafmittelsucht 179
 Schlafphasen 177, 178
 Schlafstrategien 180, 181
 Schlaftablette 72, 179
 Schläfenlappen 107, 224, 228
 Schlaganfall 19, 60, 149
 Schlüsselerslebnis 213
 Schlüsselreiz 84–93
 Schlüsselreizmuster 86
 Schmerz
 –, Ausschaltung 113, 264
 –, Empfindlichkeit 177
 –, Information 113, 163
 –, Leitung 113
 –, Schwelle 113, 172
 Schreckreflexe 168
 Schreiben 228–234
 Schreirufe 137–139
 Schreitgenerator 194, 195
 Schreitmustergeneratoren 203
 Schreitprogramme 19, 202, 203
 Schreittraining 202, 203
 Schrittrhythmus 189, 194
 Schüttellähmung,
 s. Parkinsonsche Krankheit
 Schutzimpfung, s. Immunsystem, Immunisierung
 Schutzmarke, immunologische 135
 Schutzreaktion 210
 Schutzreflexe 197, 204
 Schwann-Zellen 50, 277
 Schwarzer Kern, s. Nucleus niger
 Schwellwerte 119, 137, 248, 249
 Schwimmbewegungen 190–194
 Schwimmgenerator 191–194

- Scotophobin 222
 Scrambler 69
 Scrapie 63
 Sedativa 169
 Seele 16, 267, 271
 segregated processing streams 109
 Sehhilfe 255
 Sehnerv, s. Nervus opticus
 Sehrinde, s. visueller Cortex
 Sehsystem, s. visuelles System
 Sekundenschlaf 174
 Selbst
 – Bewußtsein 235, 237, 272
 – Verständnis 16, 263, 265, 272
 – Wertgefühl 170, 237, 238
 selbst/fremd 135, 146, 153, 166
 selbst-induzierte Bewegungen 77, 93, 108
 Selektion 39–43
 Selektionsdruck 39
 selektive Eliminierung von
 Verknüpfungen 59, 253, 259
 selektiver Zelltod 59, 253
 semantisches Gedächtnis 223–225, 227, 239
 Semaphorine 51, 52
 Senilität 56, 58
 Sensibilisierung, s. Sensitisierung
 sensible Phasen 74, 76, 78, 85, 125, 126, 133
 Sensitisierung 113, 202, 209–212, 239
 sensomotorische Codes 89, 94, 114, 237, 273
 sensorische Kontrolle 191
 sensorische Substitution 21, 111–114, 197, 254, 255
 sensorische Systeme 83, 71–77
 sensorische Tests 228
 Septum 45, 66, 96
 Sequenzierung, Sprache 232, 233
 serielle Informationsverarbeitung 278
 Serotonin 24, 40, 72, 121, 123, 137, 158, 161, 166, 169, 170, 172, 173, 176, 181, 191, 192, 196, 210, 220, 223
 Serotonin-Rücktransporter 40, 170
 Sertoli-Zellen 125, 126
 Sexualdimorphismus 132, 133
 Sexualhormone 22, 95, 125, 153
 Sexualität 125, 153
 –, Androgene 126
 –, Endorphine 127
 –, Gendefekte und Sexualität 127
 –, genomische Prägung 129
 –, Geschlechtschromosomen 125
 –, Homosexualität 131
 –, Körpergeruch und sexuelle Anziehung 135
 –, männliche Differenzierung 125
 –, Maskulinisierung, Femininisierung 126, 128
 –, Nebennierenrinden-Hyperplasie 128
 –, Opiate 127
 –, Östradiol 126, 128
 –, Östrogene 127
 –, Paarungsverhalten 130
 –, Partnerwahl 134
 –, Pflegeverhalten 133
 –, Prinzip der Sparsamkeit 129
 –, Pubertät 123, 126, 127
 –, Sexualdimorphismus 130, 132, 133
 –, sexuell dimorpher Nucleus 126, 130–132, 153
 –, sexuelle Festlegung 125, 126
 –, sexuelle Orientierung 128, 131, 153
 –, suprachiasmatischer Nucleus 132
 –, Testosteron-Prägung 125, 126, 128
 –, Transsexualität 131
 –, weibliche Differenzierung 127
 Sexualmotivation 22, 125, 127, 130
 Sexualpheromon 134
 Sexualverhalten 129–131, 133
 sexuelle Hyperaktivität 131
 Sich-Vorstellen, mental 110, 114, 153, 235, 236
 –, Gesichter 32, 111
 –, Körperbewegungen 32, 200, 204
 –, Szenen 32, 111
 Sieger-Typen, s. Streßtypen
 Signale 83–86, 89, 90
 Signaltransduktion, Neuron 210, 211, 215, 218, 278
 Signalverarbeitung 114
 s. auch Wahrnehmung
 –, Aufmerksamkeit 94
 –, Auslösemechanismen 84, 88, 95
 –, Auslösesysteme 94
 –, Bewegungswahrnehmung 87, 90, 93
 –, Erdkröte 89
 –, Gestaltbegriff 86, 88, 90
 –, Invarianz 86, 90
 –, Kommando auslösende Systeme 88, 95
 –, Kommandoneuron-Konzept 88
 –, Konvention 85
 –, Lerneinflüsse 84, 85, 94
 –, Merkmalsbeziehungs-Algorithmus 91
 –, Merkmalsbindung 93, 96
 –, Merkmalsfilter 92, 93, 96
 –, Motivation, Kontext 85, 95
 –, neuronale Korrelate 92, 95, 96
 –, Objekt/Hintergrund 87
 –, Objekt-Kategorien 84, 86
 –, Parallelverarbeitung 91, 104
 –, Schlüsselreize 84–85, 86, 88
 –, Starthilfe 93
 –, Stimulus-Verhaltensantworten 83, 90
 –, Verhaltensanalyse mit Attrappen 84, 89, 90
 –, Verhaltenssequenzen 89
 –, Verhaltensstrategien 96
 –, Zeichensysteme 85, 86
 Simple Zellen 103
 Sinnesmodalitäten 83
 Sinnestäuschung 166
 Skelettmuskel 188
 Skinner-Box 30, 213
 Skotom 107
 SKR6-Gen 162
 SLC6A4-Gen 170
 Slow-Wave-Schlaf 178, 179
 Software 189, 196, 226, 239, 245
 Sollwertkonzept 121
 somatosensorisch 71, 72, 111, 113
 somatotopische Projektionen 71, 72
 Somatotropes Hormon 146, 150
 soziale Bindung 142
 soziale Interaktion 134
 soziale Phobien 168
 sozialer Streß 22, 57, 140, 142–145
 Sozialstruktur 143–145
 Sozialverhalten 104
 Soziologie 258, 268
 Sparsamkeit 129
 Spastik 202, 203
 Speicherung 114, 198, 199, 204, 218, 222, 224
 Spiegeltest 237
 spinale Motorik 188, 192, 193, 197
 Spinalganglion 188
 Splenium 235
 Split-Brain-Operation 31, 229, 239
 Sprach- und Redegewandtheit 228, 229, 234
 Sprache
 –, Areale 111, 112, 114, 166, 228–234, 239
 –, Druck 232
 –, Entwicklungsstörungen 232
 –, Erwerbsprogramm 86, 239
 –, Motorik 229–232
 –, Perzeption 232
 –, Planung 231
 –, Programme 230–232
 –, Sequenzen 232, 233
 –, Training 232
 –, Verlust 234
 –, Verständnis 230, 232
 –, Zentren 230
 Sprechen 230
 Stabheuschrecke 188, 189, 194
 stabilisierende Selektion 43
 Stabilisierung, Gedächtnis 220
 Stammbaum der Wirbeltiergehirne 42
 Stammesgeschichte, s. Evolution, Phylogenese
 Stammzellen, Immunsystem 146
 Starten 89, 93, 114
 Startersystem 93, 96, 191, 192, 198
 Stellreflex 187, 188, 202, 204
 Steroidhormone 128–130

- Stickoxid 60, 215, 116, 278, 280
 Stimmapparat 139, 233
 Stimmbruch 132
 Stimmungen 24, 157, **181**
 Stirnlappen 107
 stomatogastrisches Ganglion 195, 196
 Stoppuhrfunktion 199
 Stottern 131
 Streckrezeptor 192, 195
 Streicheleinheiten 134, 145
 Streß 22, 44, 57, 122, 132, 134, 140–145, 150–**153**
 –, Abbau 142, 145, **153**
 –, Blutzuckerspiegel 140
 –, Cortisol 140, 141, 143
 –, Dauerstreß 141
 –, Dominanzbeziehungen 143
 –, Endorphine 144, 145
 –, Glucocorticoide 140
 –, Hippocampus-Neurone 44, 57, 141
 –, Noradrenalin 140
 –, Populationsdichte 142
 –, Rangordnung 144
 –, Sieger-Typen 143
 –, soziale Bindung 142
 –, sozialer Streß 140
 –, Stressoren 140
 –, Streß und Immunsystem 150
 –, Streßachsen 140, 143, 145
 –, Testosteron 141, 143
 –, Verlierer-Typen 144
 Streß und Körperabwehr 150–152
 Streß und Lernen 220
 Streßhormone 220
 Stressoren 140, 146, 151
 Streßtoleranz **78, 153**
 Streßtypen 141–145, **153**
 –, aktiver Verlierer-Typ 143, 144
 –, passiver Verlierer-Typ 143, 144
 –, Sieger-Typ 143, 144
 –, A-Typ 144
 –, B-Typ 144
 –, K-Typ 144
 Striatum 45, 48, 66, 91–94, 96, 131, 199–202
 Struktur und Funktion 29, 37, 41, 49, 54, 68, 70, 100, 101, 212
 strukturierte Angst 170
 Stützmotorik 187, 197, 202, **204**
 Subiculum 215
 Substantia nigra 121, 158, 199, 202, 225, 226
 Substanz P 113
 Suchbild 110, 201
 Sucht 23, 123, 124, 157, 165, **181**
 Sulcus
 – frontalis 41
 – praefrontalis 41
 suprachiasmatischer Nucleus, s. Nucleus suprachiasmaticus
 supraspinale Systeme 197
 Suppressor-T-Zellen 146, 148, 150
 Symbole 86, 237, 273
 Sympathicus-Nebennierenmark-System 140, 144
 sympathisches Nervensystem 140
 Synapse 46, 53, 210, 278, 279
 Synapsenvergrößerung 53, 54, 211
 Synapsenwichtung 189, 196, 249, 254
 synaptic tagging 116, 215
 synaptische Plastizität 53, 54, 210–212, 219, 222
 Synaptophysin 279
 Synchronisation, zirkadiane 175
 synchronisiertes EEG 26, 27, 178

T
 tachistoskopischer Sehtest 228
 Tagesperiodik 175, 176
 tau-Gen 175–176
 taube Menschen 112
 Tectum opticum 42, 45, 54, 91, 94–96
 Tectumneurone 92, 93
 Tegmentum 45
 Telencephalon 42, 45, 47, 66, 68, 71, 73, **78, 93, 94, 133**
 Temperaturrehythmus 176
 temporaler Cortex 107, 109, 220, 223
 Temporallappen 107, 109
 Testosteron 126, 128
 –, Behandlung 129
 –, Einfluß 22, 23, 130, 137, 235
 –, Prägung 125, 132, 133, 235
 –, Spiegel 57, 58, 123, 127, 132, 134, 137, 140–145, 171
 tetanische
 –, Depression 211
 –, Langzeitdepression 211, 217
 –, Langzeitpotenzierung 211, 215
 –, Potenzierung 211
 Tetrahydrocannabinol 161
 thalamo-corticale Erregungskreise 220
 thalamo-corticale Verbindungen 70, 72, 220
 Thalamus 26, 27, 67, 70, 177, 197–199, 201, 220, 225
 Thalamus-Präectum 45, 91
 Thetawellen 27, 44, 178
 Thrombusbildung 59
 Thymus 146
 Tiefschlaf 26, 170, 177–**181**, 236
 tim-Gen 175
 T-Lymphozyten 146
 tonotope Projektion 72
 top-down Verarbeitung 110, 224
 topographische Zuordnungen 70, 71
 Training, Netzwerk 253
 Tranquilizer 23, 40, 168, 169, **181**
 transkraniale Magnetfeldstimulation 25, 112
 Transkriptionsfaktoren 211
 Transportprotein 40, 160, 170
 Transsexualität 22, 131
 Transversaltubuläres System 282, 283
 Transzendenz 16
 traumatische Ereignisse 219
 Träumen 26, 177–179
 Traumschlaf 177–**181**, 236
 Tremor 201, **204**
 Trigeminskern 95, 217
 Trisomie-21 61
 Tritocerebrum 47
Tritonia 190, 191
 Trizyklische Antidepressiva 40, 170
 Tropomyosin 283
 Troponin 283
 Tryptophan 172, 174
 Tubulin 280
 Tumorwachstum 59, 60, 150
 Tupaja 142–144
 Turner-Syndrom 128
 Tyramin 170
 Tyrosin 172

U
 Überbewertung 167
 Übergewicht 123, 124
 Überlebensfaktoren 39
 Überlebenskampf 39, 254
 Überlebensstrategie 257
 Überlegenheitsgefühl 143, 238
 Ubiquitin-Hydrolase 211
 Uhrzellen 175, 176
 ultrakurzes Gedächtnis 218, **239**
 Ultraschall-Detektion 73
 Umorganisation 111, 113, 202, **204**
 Umprogrammierungen 113, 202
 Umwelteinflüsse 74, 83, 212
 unc-6-Gen 52
 UND-Logik 249
 unharmonische Paare 142, 151
 unterbrochenes Gleichgewicht 43
 Unterlegenheit 144
 Urämie 141
 Urocortin 122
 Ursache-Wirkungsbeziehung 83, 213
 Urschrei 136, 139

V
 V1 bis V5, s. Areale
 Valium 40, 169
 Vasopressin 124, 132
 Vegetativer Status, persistierender 61
 Vegetatives Nervensystem 146
 Veitstanz 202, **204**
 ventraler Thalamus 225
 ventrales Tegmentum 158
 Ventralhaube 158
 Ventrikelzuse 68
 ventromedialer Hypothalamus 120, 121
 Verarbeitungskapazität 113

- Verdrängen 212
 Verhaltens
 – Biologie 25
 – Forschung 31
 – Hierarchien 95
 – Motivationen 119, **153**
 – Muster 95
 – Ökologie 30
 – Physiologie 31
 – Reaktionen 83, 88, 94, **114**
 – Sequenzen 89
 – Strategien 45, 96, 97, 109, 258, **259**
 Verletzlichkeit 167
 Verlierer-Typen, s. Streßtypen
 Vermeidungsaufgabe 222
 Verstärkung
 – negative 214
 – positive 214
 Versuch und Irrtum 64, 225
 Verwandtschaftsbeziehungen 39
 Vesikel 278
 Vesikel-Transport 281
 Vibrissensensorik 72
 virtuelles Skalpell 30
 vis vitalis 269
 visuelle Deprivation 36, 37, 74, 75
 visueller Cortex 37, 74–76, 99–113
 visueller Hemineglekt 108
 visuelles System 20, 89–112
 visuomotorische Interaktionen 77
 Vitalisten 269
 Vitamin B1 221
 Vitamine A, C, E 62, 180
 vokale Aggression 136–140
 Vokalisation 132, 133, 136–140
 Vomeronasalorgan 134
 Vorderhirn 47, 48
- W**
 Wach/Schlaf-Rhythmus 100, 174, 176
 Wachsamkeit 119, 163
 Wachstumsfaktoren,
 s. Nervenwachstumsfaktoren
 Wachstumshormone 59, 146, 150
 Wachstumskegel 51
 Wada-Test 234
 Wahnvorstellungen 161, 166
 Wahrheit 265
 Wahrnehmung 110, **114**, 235, 236, 271
 s. auch Signalverarbeitung
 –, Augendominanz-Kolumnen 74, 100, 101
 –, Beute-selektive Neurone 93, 94
 –, Bewegungs-selektive Neurone 93, –, Bewegungswahrnehmung 103, 108, 109
 –, bewußte visuelle Wahrnehmung 110
 –, Blind-Sight 108
 –, Blobs 102
 –, Corpus geniculatum laterale 100
 –, duales Sehsystem 104, 109
 –, Farbkontrast-Ganglienzellen 99
 –, frühe Erfahrung 74
 –, Gesichts-selektive Neurone 104, 105
 –, Hermannsche Gittertäuschung 97
 –, Hirnläsionen 93, 94, 107
 –, integrierte Analysesysteme 96, 103, 104
 –, Kanten-Detektion 36, 37, 102
 –, laterale Inhibition 98
 –, On- und Off-Zentrum-Neurone 97
 –, optische Täuschung 97
 –, Orientierungs-Kolumnen 36, 37, 100
 –, Phantomschmerzen 113
 –, Re-Modelling 112
 –, rezeptive Felder 92, 98
 –, Scheinkonturen 102
 –, sensorische Substitution 111
 –, Suchbild 110
 –, visueller Cortex 99, 100, 104
 –, Wahrnehmung und Einbildung 110
 –, «Was»-System 103
 –, «Wo/Wie»-System 106
 Wahrnehmungsstörungen 166
 Wahrnehmungstäuschungen 110
 Was-System 103–106, 109, 110, **114**
 Waschzwang 220
 Wasserfall-Phänomen 110
 Weckamine 161
 Wecksystem 177, 236
 Wegweiser-moleküle 51
 weibliche Differenzierung 127
 weibliches Verhalten 127
 Weiße Substanz 55, 56
 Weltbild 265, 267
 Weltdeutung 263, 274
 wenn/dann Regeln 246
 Werkzeuggebrauch 64, 234
 Werner-Syndrom 58
 Wernicke-Aphasie 232
 Wernicke-Region 230–232
 Widerstandsreflex 189
 Wiederholungsfunktion, Gedächtnis 219
 Willensfreiheit 271
 Wimperbewegung 190
 Winterdepression 24, 173, **181**
 Winterschläfer 61
 Wirklichkeit 265, 266, 268
 Wirkungsgefüge 119
 Wissen 209, 236
 Wo/Wie-System 104, 106, 109, 110, **114**
 Wohlbehagen 159
 Wolfcher Gang 125, 126
 Workaholic 23, 165
- X**
 XOR 250, 252
 XY-Chromosomen-Frauen 128, 235
- Y**
 Y₂-Rezeptor 93
 Y₅-Rezeptor 123
- Z**
 Zeichencharakter 85, **114**
 Zeichensysteme 85, 86, 112, 273
 Zeitgeber 174
 Zeitschaltung 191
 Zeitverschiebung 175, 177
 Zell
 – Adhäsionsmoleküle 51, 55, 211, 222, **239**, 280, 281
 – Bewegungen 281
 – Kulturen 25, 253
 – Tod 19, 56, 59
 – Tötungsprogramme 20, 59, 71, **78**, 148
 zelluläre Immunantwort 148
 Zentrale Blindheit 107
 Zentraler Mustergenerator 190, 191, **204**
 Zentrales Höhlengrau 131, 138, 139, 157
 Zentralnervensystem 46, 47
 Zirbeldrüse 24, 174, 176, **181**
 zirkadianer Rhythmus 24, 132, 174–180
 Zugvögel 180, 227
 Zuordnungsfähigkeit 167
 Zuordnungsgeschwindigkeit 253
 Zweigmimese 188, 189
 Zwergwuchs 150
 Zwischenablage, Gedächtnis 219
 Zwischenhirn 47
 zyklische Entladungsmuster 191
 Zytokine 56, 149, 151, 170
 zytotoxische T-Zellen 148

Abkürzungen

A

A1 (primärer auditorischer Cortex) 71, 73
 A β (β -Amyloid) 61, 62
 AAM (Angeborener Auslösemechanismus) 84, 90, 94
 AC (Adenylatcyclase) 160, 164, 170, 278, 280
 ACE (angiotensin converting enzyme) 125
 ACh (Acetylcholin) 57, 61, 158, 163, 202, 223, 279
 ACTH (Adrenocorticotropes Hormon) 134, 140, 146, 150, 151, 223, 226
 AD (Alzheimer's disease) 20, 57, 58, 59, 61, 141, 149, 223, 226
 ADP (Adenosindiphosphat) 282
 aFGF (acidic fibroblast growth factor) 55
 AI (artificial intelligence), s. KI
 AIDS (acquired immune deficiency syndrome) 148, 149, 151
 AL (artificial life) 25, 257
 AM (Auslösemechanismus) 83–97, 137
 AMPA/K (alpha-Amino-hydroxi-5-methyl-4-isoxazol-Propionat/Kainat) 60, 215, 216, 218, 239
 ANN (artificial neuronal net), s. KNN
 AOP (Antiotiatpeptid) 164
 AOS (akzessorisches optisches System) 100
 AP (Aktionspotential, Nervenimpuls, Entladung) 47, 277, 279
 apCAM (*Aplysia* cell adhesive molecule) 211
 AS (Angelman-Syndrom) 129
 ATP (Adenosintriphosphat) 46, 278, 280
 AVP (Arginin-Vasopressin) 140

B

β APP (β -amyloid precursor protein) 62
 BCDF (B-cell differentiating factor) 147
 BDNF (brain-derived neurotrophic factor) 56, 57
 BMI (body mass index) 124
 BSE (bovine spongiform encephalopathy) 63
 BSF (B-cell stimulating factor) 147

C

¹⁴C-2DG (Desoxiglucose) 28, 41, 96, 97, 102
 CAG (Cytosin-Adenin-Guanin)-Triplett 202, 204
 CAM (cell adhesive molecule) 51
 cAMP (cyclisches Adenosinmonophosphat) 46, 53, 136, 161–165, 210, 211, 278, 280
 CaMKII (Calzium-Calmodulin-abhängige Kinase II) 215, 216
 CB (Cannabinoid)-Rezeptor 162
 CBC (complete blood count) 167
 CCO (carbohydrate-craving obesity) 173, 174
 CFS (chronic fatigue syndrome) 152

CGL (Corpus geniculatum laterale) 71, 75, 99, 100, 104, 176
 cGMP (cyclisches Guanosinmonophosphat) 215, 216, 278
 CGRP (calcitonin gene related peptide) 113
 CJK (Creutzfeldt-Jakob-Krankheit) 63
 CNTF (ciliary neurotrophic factor) 49, 56
 CR (conditioned response) 213
 CRE (cAMP response element)-Gen 48, 210, 211, 213, 215, 220
 CREB (cAMP response element-binding)-Protein 53, 54, 165, 210, 211, 212, 215, 220, 239
 CRH (Corticotropin-Releasing-Hormon) 122, 134, 137, 140, 151, 153
 CS (conditioned stimulus) 213
 CSF (colony stimulating factor) 146

D

DAG (Diacylglycerin) 278, 280
 DH (Dihydro-)Testosteron 126, 128, 133
 DLG (discs-large) 53, 54
 DNA (deoxyribonucleic acid) 43

E

ECT (emission computed tomography) 29
 EEG (Elektroencephalogramm) 26, 28, 33, 110, 178, 180, 247
 EKP (Ereignis-korreliertes Potential) 26, 27, 167
 EN (exzitatorisches Interneuron) 191, 192
 EPSP (exzitatorisches postsynaptisches Potential) 279
 ER (Endoplasmatisches Reticulum) 216, 278, 280
 ERF (exzitatorisches rezeptives Feld) 91, 92
 EST (expressed sequence tags) 49

F

FES (funktionelle elektrische Stimulation) 203
 FFI (fatal familial insomnia) 63
 FGF (fibroblast growth factor) 50, 148, 202
 fMRI (functional MRI) 41, 113, 200
 fNMR (functional NMR) 29
 FSH (Follikel-stimulierendes Hormon) 127

G

G-Protein (Guanosintriphosphat abhängiges Protein) 216, 278, 280
 G_s (stimulierendes) G-Protein 162–164, 280
 G_i (inhibitorisches) G-Protein 162–164, 280
 GABA (Gamma-Aminobuttersäure) 23, 40, 158, 168, 181, 199, 202, 279
 GC (Guanylatcyclase) 215, 216, 278

GDNF (glial cell-derived nerve factor) 202
 GGF (glial growth factor) 49, 50
 GLP (glucagon-like peptide) 121
 GTP (Guanosintriphosphat) 215

H

HDL (highdensity lipoproteid) 140
 HIV (human immune deficiency virus) 148, 149, 151
 HLA (human leucocyte antigen [locus A] system) 135

I

ICE (interleukin-1 β converting encyme) 59
 IFN- β (Interferon- β) 149
 IFP (intermediäres Filamentprotein) 53
 IgG (Immunglobulin G) 147, 150
 IGF-1 (insulin-like growth factor 1) 49
 IL-1 (Interleukin-1) 23, 147–151, 170
 ILGF (insulin-like growth factor) 56
 IN (inhibitorisches Interneuron) 192
 IP₃ (Inositoltriphosphat) 136, 216, 278, 280, 282, 283
 IPSP (inhibitorisches postsynaptisches Potential) 279
 IRF (inhibitorisches rezeptives Feld) 91, 92
 ITC (inferiorer temporaler Cortex) 103, 104, 107

K

KI (Künstliche Intelligenz) 24, 245, 246, 247, 258
 KL (Künstliches Leben) 25, 257, 259
 KNN (Künstliches neuronales Netz) 24, 197, 245, 247–254, 259

L

LDL (lowdensity lipoproteid) 140
 LH (Luteinisierendes Hormon) 127
 LHRH (Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon) 127
 LIF (leukemia inhibitory factor) 49
 LSD (Lysergsäurediethylamid) 178
 LTD (longterm depression) 211, 212
 LTP (longterm potentiation) 211, 212

M

M1 (primärer motorischer Cortex) 71
 MAO (Monoaminoxidase) 40, 137, 170, 171, 201
 MAOI (MAO inhibitor) 40, 170, 201
 MAPK (mitogen-activated protein kinase) 210, 211, 215
 MBP (myelinbasisches Protein) 149
 MEG (Magnetenzephalographie) 28
 MHC (major histocompatibility complex) 135, 146, 153, 237
 MKS (motorisches Koordinationssystem) 83, 88, 94, 95, 191–200
 MN (Motoneuron) 191, 192
 MRI (magnetic resonance imaging) 29, 141, 219
 mRNA (messenger ribonucleic acid) 278
 MS (Multiple Sklerose) 20, 59, 131, 146, 149
 MSH (Melanozyten-stimulierendes Hormon) 223

N

NCAM (mammalian neuronal cell adhesive molecule) 211
 NF-kappa-B (nuclear factor kappa B) 59, 60
 NF-kappa-B/Rel 60, 61
 NGF (nerve growth factor) 49, 50, 56, 148

NI (neurite inhibitor) 55, 60
 NMDA (N-Methyl-D-Aspartat) 56, 215, 216, 236, 239
 NMR (nuclear magnetic resonance) 29, 235
 NO (Stickoxid) 60, 215, 216, 278, 280
 NPY (Neuropeptid Y) 24, 93, 121–123, 153
 NREM (Non-REM)-Schlaf 178, 179, 181
 NT-3 (Neurotrophin-3) 55

P

PARS (Polyadenosin-5'diphosphoribose-Synthetase) 60
 PC (posteriorer parietaler Cortex) 32, 104–107
 PCD (programmed cell death) 59, 60, 71, 78, 148
 PD (Parkinson's disease) 20, 59, 149, 199–202, 204
 PDE (Phosphodiesterase) 280
 PDGF (platelet-derived growth factor) 50
 PDP (parallel distributed processing) 22, 88, 89, 101, 103, 109
 PET (positron emission tomography) 28, 29, 110, 112, 166, 200, 219, 224, 226, 227, 230, 232, 235, 237, 255
 PKA (Proteinkinase A) 53, 136, 210–212, 216, 278, 280
 PKC (Proteinkinase C) 215, 216, 278, 280
 PLC (Phospholipase C) 136, 216, 278, 280
 PN (Prämotoneuron) 191
 POA (präoptische Area) 130–133
 POMC (Präopiomelacortin) 223
 POT (Parietal-okzipital-temporale)-Region 233
 PrP (Prionenprotein) 63
 PS1 (Presenilin-1) 61, 62
 PTSD (post-traumatic stress disorder)-Syndrom 141, 168
 PVN (paraventriculärer Nucleus) 123, 140
 PWS (Prader-Willi-Syndrom) 129

R

R (retinale Ganglienzell)-Neurone 45, 91, 92
 REM (rapid eye movement)-Schlaf 178, 181
 RF (rezeptives Feld) 91, 92, 97, 98

S

S1 (primärer somatosensorischer Cortex) 71–73
 SAD (seasonal affective disorder) 173, 174
 SCN (suprachiasmatischer Nucleus) 100, 130–132, 174, 176
 SDN-POA (sexuell dimorpher nucleus der präoptischen Area) 130, 132
 SN (Starterneuron) 191, 192
 SK (Spur-Konditionierung) 213, 226
 SPECT (single photon emission computed tomography) 29, 110
 STH (somatotropes Hormon) 146, 150
 SR (sarkoplasmatisches Reticulum) 282, 283
 SRY (sex determining region Y chromosome) 125, 126, 131
 SSRI (serotonine-selective reuptake inhibitor) 170
 SWS (Slow-Wave-Schlaf) 178, 179, 181

T

7TM (seven-transmembran-spanning integral protein) 136
 T (Tectum)-Neurone 92–96, 105, 107
 T (transversal tubuläres)-System 282
 TDF (testis determining factor) 125, 126, 128
 TGF- β (transforming growth factor β) 50, 56
 THC (delta9-Tetrahydrocannabinol) 161

TMD (transmembrane domain) 62, 136
TMS (transcraniale Magnetfeldstimulation) 26, 112
TNF (tumor necrosis factor) 59, 60, 62, 149
TNFR (TNF-Rezeptor) 59, 60
TRADD (TNF receptor-associated death domain) 59
TRAF (TNF receptor-associated factor) 60

U

UR (unconditioned response) 213
US (unconditioned stimulus) 213

V

V1 (primärer visueller Cortex)
VK (Verzögerungs-Konditionierung) 213, 226
VMH (ventromedialer Hypothalamus) 121

W

WS (Werner-Syndrom) 58

X

XOR (exklusives ODER) 250–252

Z

ZMG (Zentraler Mustergenerator) 190, 191, 204
ZNS (Zentralnervensystem) 47–49

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	11
Ein einführender Dialog	13
Kapitel 1: Aufgaben der Neurobiologie	19
1.1 Warum ist Neurobiologie wichtig?	19
Regeneration und Evolution; Gibt es einen Weg aus dem Rollstuhl? Degeneration und Zelltod; Wer rastet, der rostet? «Augenwesen»: Von der Kröte zum Menschen; Realität und Einbildung; Raumverteilung im Cortex: Regelt die Nachfrage das Angebot? Demokratie oder Hierarchie? Sicherungen der Aggression; Junge oder Mädchen? Streß beeinflußt die Körperabwehr; Kampf der Angst; Belohnung für das Belohnungssystem; Probleme mit den Fettreserven; Bei allen tickt die gleiche Uhr; Wie künstlich ist künstliche Intelligenz?	
1.2 Methoden der Neurobiologie	25
Grundlagenforschung; Studien am Menschen; Elektroenzephalogramm und Ereignis-korrelierte Potentiale; Bildgebende Verfahren; Bildgeführte Neurochirurgie	
1.3 Historische Zeittafel der Neuro- und Verhaltensbiologie	30
1.4 Literatur	34
Kapitel 2: Phylogenese und Ontogenese: Was Menschen und Tiere verbindet	39
2.1 Prinzipien der Evolution	39
Verwandtschaftsbeziehungen; Natürliche Selektion und Fitness; Kosten/Nutzen-Prinzip; Theorie des unterbrochenen Gleichgewichts; Konservierte Eigenschaften in Nervensystemen; Gehirngliederung; Konservierte Gene für Gehirngliederung	
2.2 Generation, Regeneration, Neuroprotektion	49
Induktion; Interaktionen zwischen Neuroglia und Neuronen; Axonales Wachstum; Verkabelung im Rückenmark; Neuromuskuläre Kontakte; Plastizität der Muskelsynapse; Axonales Wachstum bei der Regeneration; Das Problem mit der Glia; Nerven-Bypass nach Rückenmarksfraktur	
2.3 Altern und Zelltod	56
Frage altersbedingten Neuronenverlusts; Alters-Gene; Altern und Streßtoleranz; Hormonspiegel und Altern; Programmierter Zelltod; Schlaganfall: Wenn PCD fehlgestartet wird; Hirnfunktionen nach Herzstillstand; Alzheimersche Krankheit; Prionen	

2.4 Abstammung des Menschen und Entwicklung der Großhirnrinde	63
Der prähistorische Mensch; Evolution der Intelligenz; Corticales Entwicklungspotential; Ursprung des Neocortex; Mechanismen der Cortexvergrößerung; Genetische Steuerung der Cortex-Entwicklung; «Handreich»-Hypothese der thalamocorticalen Verknüpfung	
2.5 Ontogenese und Phylogenese von Cortexarealen	71
Das topographische Prinzip; Wie entwickeln sich corticale Projektionen? Primäre und zusätzliche corticale Areale; Evolution zusätzlicher corticaler Areale	
2.6 Umwelteinflüsse prägen sensorische Systeme	74
Aktivitätsabhängige Ausprägungen; Monokulare Deprivation; Binokulare Koinzidenz; Monoton strukturierte Umgebung; Visuomotorische Interaktionen	
2.7 Zur Stammes- und Entwicklungsgeschichte halten wir verschiedene Punkte fest . .	78
2.8 Literatur	79
Kapitel 3: Wie Gehirne Signale ihrer Umgebung erschließen	83
3.1 Signale und Auslösemechanismen	83
Umwelten; Auslösemechanismen; Motivation, Kontext, Konvention	
3.2 Schlüsselreize und der Gestalt-Begriff	86
Gestalt; Kategorie und Invarianz	
3.3 Vom AM-Konzept zum neurophysiologischen Korrelat	88
Das Problem mit dem Schlüssel; Gibt es Kommando-Neurone? Parallelverarbeitende Kommandosysteme	
3.4 Fallstudie: Wie analysiert ein Krötenhirn visuelle Objekte?	89
Verhaltenssequenzen; Merkmalsbeziehungs-Algorithmus; Angeboren oder erlernt? Neurophysiologische Korrelate; Selektivität durch neuronale Interaktion; Starthilfe; Aufmerksamkeit; Einflüsse durch Lernen; Auslösesysteme; Modifikation von Verhaltensstrategien	
3.5 Wahrnehmung im Sehsystem der Primaten	97
Optische Täuschung als «sichtbare» Informationsverarbeitung; Retinale On- und Off-Zentrum-Neurone; Laterale Inhibition; Farbkontrastempfindliche Ganglienzellen; Verbindungen vom Auge zum Gehirn; Augendominanz-Kolumnen; Orientierungs-Kolumnen; Blobs; Kanten-Detektion	
3.6 Integrative visuelle Leistungen bei Primaten	103
Das «Was»-System; Das «Wo- und-Wie»-System; Auswirkungen von Hirn-Läsionen beim Menschen; Das «duale» Sehsystem des Menschen; Stellenwert der Bewegungswahrnehmung; Bewußte visuelle Wahrnehmung; Wahrnehmung und Einbildung; Sensorische Substitution; Re-Modelling, Exkurs: Phantomschmerzen	
3.7 Zur Wahrnehmung von Signalen halten wir verschiedene Punkte fest	114
3.8 Literatur	115

Kapitel 4: Wirkungsgefüge der Verhaltensmotivationen: Hunger und Durst, Sexualität, Aggressivität, Sozialer Streß, Immunsystem und Streß	119
4.1 Was ist Motivation?	119
Ein klassisches Verhaltensexperiment; Definitionen	
4.2 Hunger und Sättigung	119
Kontrolle des Blutzuckerspiegels; Gibt es Appetit-Zentren? Das Sollwertkonzept; Das Leptin/Neuropeptid-Y-System; Appetitzügler; Eßstörungen	
4.3 Durst	124
Osmometischer Durst; Hypovolämischer Durst	
4.4 Sexualmotivation	125
Sexuelle Festlegung; Männliche Differenzierung; Weibliche Differenzierung; Gen- defekte und Sexualität; Genomische Prägung; Einfluß von Sexualhormonen auf das Gehirn; Prinzip der Sparsamkeit; Sexuell dimorpher Nucleus; Cerebrale Steuerung des Paarungsverhaltens; Geschlechtsspezifische Unterschiede und sexuelle Orientie- rung; Sexualdimorphismus der Vokalisation; Pflegeverhalten bei der Aufzucht; Frü- he Erfahrungen und Partnerwahl; Sexualpheromon-Prägung; Körpergeruch und Sex	
4.5 Aggressivität	136
Auslöser und Verhaltensmuster; Cerebrale Repräsentation; Angriffsverhalten; Vokale Aggression; Funktionsebenen der Vokalisation; Psychochirurgie	
4.6 Sozialer Streß	140
Stressoren und Streßachsen; Dauerstreß; Therapeutischer Einsatz von Cortison; Streß-Reaktionstypen; Soziale Bindung; Populationsdichte; Dominanzbeziehungen; Sieger-Typen; Verlierer-Typen; Rangordnung und Streß; Streßachsen und Streß- typen	
4.7 Streß und Immunsystem	145
Antigene und Leukozyten; Freßzellen und Antikörper; Immunantworten und Immunisierungen; Monoklonale Antikörper; Zell-vermittelte Immunprozesse; Immunschutz des Nervensystems; Autoimmun-Reaktionen; Beziehungen zwischen Nervensystem und Immunsystem; Beziehungen zwischen Streß- und Immun- system; Konditionierte Immunantworten	
4.8 Zur Verhaltensmotivation halten wir verschiedene Punkte fest	153
4.9 Literatur	154
 Kapitel 5: Emotionen und Stimmungen: Euphorie, Depressionen, Angst, Sucht, Innere Uhr	 157
5.1 Entdeckung der Belohnungs- und Bestrafungssysteme	157
Stimmungen; Hirn-Selbstreizungsversuche; Belohnung und Dopamin	
5.2 Störung neurochemischer Gleichgewichte durch Drogen	159
Cocain; Was ist Sucht? Dopamin und Cocain-Sucht; Amphetamin und Designer- Drogen; Marihuana; Nikotin	

5.3 Opiatsucht	163
Opiatsysteme; Neurobiologische Korrelate der Opiatsucht; Methadon-Substitution; Verschiedene Formen der Sucht, derselbe Mechanismus?	
5.4 Störung neurochemischer Gleichgewichte durch Krankheit	165
Schizophrenie; Exkurs: Sinnestäuschungen; Probleme der Wahrnehmung und Zuordnung; Antischizophrenika	
5.5 Angst	168
Schreckreflexe; Konditionierte Angst; GABA-Bremse und Tranquilizer; GABA- Bremse und Glutamat-Beschleuniger; Depressionen; Pharmakologische Nebenwir- kungen; Angst-Lust	
5.6 Lebensgewohnheiten und Neurotransmitter	172
Cheeseburger-Phänomen; Winterdepression; Sekundenschlaf	
5.7 Innere Uhr	174
Zirkadiane Rhythmen; Rhythmus-Gene; Optische Synchronisation; Abstimmungen durch Melatonin; Schichtarbeit, Jetlag; Schlafen; REM-Schlafphasen; SWS- und REM-Schlaf; Schlaf und Gedächtnis; Schlafprobleme; Melatonin, Blutzucker, Interleukin-1; Schlafstrategien	
5.8 Zu Emotionen und Stimmungen halten wir verschiedene Punkte fest	181
5.9 Literatur	182
Kapitel 6: Bewegungskoordination: Gangschaltung und Automatik ...	187
6.1 Starre Körperposen	187
Regelung der Muskellänge; Stellungsänderung durch Bereichsverstellung; Katalepsie als Verhaltensweise	
6.2 Bewegungsrhythmen	189
Zentraler Mustergenerator; Hierarchische Koordination; Sensorische Kontrolle der Koordination; Relative und absolute Koordinationen; Demokratische Koordination und periphere Kontrolle beim Schreiten; Neuromodulation beim Kauen; Algorith- mische und implementierende Funktionen	
6.3 Das motorische System des Menschen	197
Motorkoordinationen; Koordinationsprogramme; Unerwartete Funktionen des Kleinhirns: Kognition und Zeitsteuerung des Verhaltens; Motorische Bewegungen sich vorstellen; Krankheiten des motorischen Systems; Schreitprogramme für Querschnittsgelähmte	
6.4 Zu Motorkoordinationen halten wir verschiedene Punkte fest	204
6.5 Literatur	205
Kapitel 7: Lernen und Wissen: Zugang zum Denken	209
7.1 Angeboren oder erlernt?	209
7.2 Habituation	209
Reizspezifische Gewöhnung; Neurophysiologische Grundlagen	

7.3 Sensibilisierung	210
Sensibilisierung und Dishabituation; Aktivitätsabhängige strukturelle und funktionelle synaptische Plastizität; Tetanische Langzeitpotenzierungen LTP; Wechselbeziehungen zwischen Struktur und Funktion; CREB2/CREB1-Balance: Zutritt zum Gedächtnis	
7.4 Assoziatives Lernen	213
Klassische Konditionierung; Instrumentelle Konditionierung; Assoziatives Lernen bei Meeresschnecken; Furchtkonditionierung; Assoziationen von Unwichtigkeiten mit großen Ereignissen; Lidschlagkonditionierung	
7.5 Gedächtnisfunktionen	218
Arbeitsgedächtnis; Konsolidierungszeit; Streß und Lernen; Informationsauswahl; Langzeitgedächtnis; Festlegung von Gedächtnisinhalten in Neuronenschaltungen; Biochemische Grundlagen; Scotophobin, Hypophysenhormone, Neurotransmitter	
7.6 Gedächtnissysteme	223
Deklaratives Wissen; Speichern und Abrufen von deklarativem Wissen; Ortsgedächtnis; Prozedurales Wissen; Gedächtnis und Aufmerksamkeit	
7.7 Denken mit zwei Hirnhälften	226
Lateralität von Hirnfunktionen im Tierreich; Arbeitsteilung beider Hemisphären beim Menschen; Sensorische Tests; Koordinierender Balken; Sprechen, Schreiben und Verstehen; Sprachareale für Fremdsprachenerwerb; Legasthenie; Ausfälle in den Spracharealen	
7.8 Fragen zur Lateralisation	233
Phylogenetische Aspekte; Rechtshänder und Linkshänder; Geschlechtsspezifische Unterschiede; Funktionelle Hinweise	
7.9 Zutritt zum Bewußtsein	235
Aufmerksamkeit und Wahrnehmung; Wahrnehmen, Wissen, Sich-Vorstellen; Denken und Bewußtsein	
7.10 Zum Lernen halten wir verschiedene Punkte fest	239
7.11 Literatur	240
Kapitel 8: Künstliche neuronale Netze und künstliche Intelligenz	245
8.1 Gehirn und Computer im Vergleich	245
Neurobiologie und Neuroinformatik; Vom Gehirn zum Neuro-Computer; Neuroinformatik	
8.2 Wie arbeitet ein künstliches Neuron?	247
Perceptron: Ein einfaches künstliches neuronales Netz; UND-Logik eines Automaten; Schwellenwerte und Synapsengewichte; Das «Exklusiv-ODER»-Problem	
8.3 Mehrschichtiges künstliches neuronales Netz	250
Netz-Topologie für eine Fallstudie; Vorverarbeitung und Training; Netzwerkeigenschaften; Neurobiologische Parallelen	
8.4 Bionik	254
Künstliche Retina; Retina-Implantat; Sensorische Substitution; Cochlea-Implantat; Roboter-Greifhand; Arm- und Beinprothesen	

10	Inhaltsverzeichnis	
8.5	Genetisches Programmieren	256
	Genetische Algorithmen; Artificial Life	
8.6	Perspektiven	258
8.7	Zur künstlichen Intelligenz halten wir verschiedene Punkte fest	259
8.8	Literatur	260
	Ein abschließender Dialog: Naturwissenschaftliches Erkennen und menschliches Erleben	263
	Der Mensch deutet seine Welt; Das Orientierungsproblem; Wissenschaftliche Erklärungen lösen mythische Vorstellungen ab; Erkenntnisebenen und Kategorienfehler; Hirnforschung und Selbsterfahrung des Geistes; Neurobiologische Modelle elementarer Denkprozesse; Literatur	
	Anhang	277
	Neurophysiologische Funktionselemente; Molekulare Grundlagen von Bewegungen; Literatur	
	Stichwortverzeichnis	285
	Abkürzungen	301

Vorwort

Die neunziger Jahre sind in den Vereinigten Staaten von Amerika zum «Jahrzehnt des Gehirns» (Decade of the Brain) ausgerufen worden. Im Jahr 1989 stimmte der Kongreß, der Senat und der Präsident der USA einem umfangreichen Forschungsförderungsprogramm der Society for Neuroscience zu, in einer für Europa unerreichbaren Größenordnung von insgesamt 3 Mrd. Dollar. Weitere 3 Mrd. Dollar wurden von Forschungstiftungen beigegeben. Ausschlaggebend für diese Entscheidung, die Grundlagenforschung in den Neurowissenschaften besonders zu fördern, war die Sorge über die Zunahme verschiedener Hirnerkrankungen und die tragische Auswirkung auf die Bevölkerung, – zum Beispiel die Alzheimersche Krankheit, die Hirnfunktionsstörungen im AIDS-Spätstadium, der Hirnschlag, die Multiple Sklerose, der Parkinsonismus, die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit, die Schizophrenie und die Endogenen Depressionen. Forciert wurde diese Entscheidung auch angesichts der massiven körperlichen Schäden durch Drogen, Alkohol und Nikotin.

Das Ergebnis dieses enormen wissenschaftspolitischen Kraftakts ist beachtlich. Die Kapazität der Neurowissenschaften wurde innerhalb von fünf Jahren etwa verdoppelt. Die Journale *Brain*, *Science*, *Trends in Neurosciences*, *Nature*, *Neuron*, *Cell*, *The Lancet* – um nur eine Auswahl zu nennen – dokumentieren eine in diesem Umfang bislang nicht registrierte wissenschaftliche Produktivität. Mitgezogen durch diesen Trend wurden zweifellos auch führende Arbeitsgruppen außerhalb der Vereinigten Staaten.

Dies soll in diesem Lehrbuch zum Anlaß genommen werden, den Stand der Hirnforschung in ausgewählten Kapiteln einem Kreis von Leserinnen und Lesern vorzustellen, die sich mit menschlichem Verhalten unter verschiedenen Aspekten beschäftigen. Das sind in erster Linie

Studierende der Psychologie und Medizin. Aber auch andere neurobiologisch Interessierte werden angesprochen, wie zum Beispiel Ärzte, Biologen, Lehrer, Neuroinformatiker und Sozialpädagogen. Das Buch setzt keine Kenntnisse in Neuroanatomie und Neurophysiologie voraus. Wichtige Grundlagen und Begriffe aus der Nerven- und Muskelphysiologie werden in einem Anhang zusammengestellt. Eine Zeittafel über den historischen Werdegang der Neuro- und Verhaltensbiologie findet sich in Kapitel 1.3.

Der Autor hat sich bemüht, die Zusammenhänge und Kausalitäten einfach darzustellen, so daß sie leicht nachvollziehbar sind. Eine einführende Aufgabe hat in diesem Zusammenhang das Kapitel 1, in dem die Relevanz neurobiologischen Wissens hinterfragt und anhand von Beispielen, mit denen wir in unserem Alltag konfrontiert werden, erläutert wird. Gleichzeitig werden hier moderne Forschungsmethoden vorgestellt.

Die Neurobiologie untersucht das durch Sinnes-, Nerven- und Muskelzellen gesteuerte Verhalten von Tier und Mensch. Ausgangspunkt ist daher der Fragenkomplex: Was bin ich, woher komme ich, wohin gehe ich? Die Frage «Woher komme ich?» tangiert die Stammesgeschichte und die Entwicklungsgeschichte des menschlichen Gehirns (vgl. Kapitel 2). «Was bin ich?» zielt auf den Bau und die Funktion des Zentralnervensystems ZNS (Gehirn und Rückenmark) und beschäftigt sich mit der Verarbeitung von Umweltsignalen (Kapitel 3), der Steuerung der Verhaltensmotivationen (Kapitel 4) und Emotionen (Kapitel 5), der Koordination von Bewegungsabläufen (Kapitel 6) und den Grundlagen des Lernens, Wissens und Denkens (Kapitel 7). Die Frage «Wohin gehe ich?» ist sehr vielschichtig. Sie bezieht sich nicht darauf, wie das Gehirn des Menschen in weiteren 4 Millionen Jahren aussehen mag, sondern wie

der Mensch sein Gehirn planend und vorausschauend einsetzen kann. Ein Entwicklungsweg wird auf dem Gebiet der künstlichen Intelligenz liegen (Kapitel 8).

Das Buch ist als Einführung gedacht. Notgedrungen hat die Themenauswahl subjektiven Charakter. Wesentliche Punkte werden am Ende jedes Kapitels zusammengefaßt. Leserinnen und Leser mit dem Wunsch nach schneller Orientierung können sich auf die Lektüre des einleitenden Kapitels 1 sowie der Zusammenfassungen beschränken und durch die Abbildungen leiten lassen.

Um den Einstieg in die physiologische Thematik vorzubereiten und den Ausstieg nicht abrupt zu gestalten, werden die Kapitel 1 bis 8 umrahmt durch einen einführenden und einen abschließenden Dialog. In diesem Gespräch diskutieren ein Naturwissenschaftler und ein Geisteswissenschaftler über Fragen der Neurobiologie aus der jeweiligen Sicht ihrer Wissenschaft. Während sich die verschiedenen Betrachtungsweisen zunächst auszuschließen scheinen, relativieren sie sich zum Dialogende und schlagen eine Brücke zwischen naturwissenschaftlichem Erkennen und menschlichem Erleben. Damit ergeht ein Appell zur interdisziplinären Zusammenarbeit. Wir können die Probleme in uns und um uns herum nur dann lösen, wenn alle Vertreter der Biowissenschaften – darunter Bio-

logen, Psychologen, Mediziner, Soziologen – in ausgewählten Projekten zusammenarbeiten.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. Kurt Pawlik, der angeregt hat, dieses Buch zu schreiben und mich bei der Erstellung des Manuskripts durch wertvolle Vorschläge und Kommentare beraten hat. Ohne Frau Ursula Reichert und Frau Gudrun Frühauf hätte das Vorlesungsmanuskript, das diesem Buch zugrunde liegt, nicht in ein Textverarbeitungsprogramm gegeben werden können, – ihnen bin ich zu großem Dank verpflichtet. Herzlich danke ich den Mitarbeitern der Abteilung Neurobiologie an der Universität Kassel für ihre Hilfe und die vielen fruchtbaren Diskussionen. Herr Rolf Schluckebier hat den Computer konfiguriert, der es mir erlaubte, das Buch zu illustrieren. Meiner Frau danke ich für Korrekturvorschläge beim Lesen des Textes, aber auch dafür, daß sie es mit stoischer Ruhe akzeptiert hat, daß ich während dieser Zeit zwar häufig anwesend, geistig jedoch meist abwesend war. Dem Deutschen Institut für Fernstudien an der Universität Tübingen danke ich für die Genehmigung der Dialog-Textauszüge. Dem Huber-Verlag gebührt mein Dank für sein Vertrauen und für die großzügige Ausstattung des Buches.

Kassel im April 1998

J.-P. Ewert

Ein einführender Dialog

Die Neurobiologie befaßt sich mit den neurophysiologischen Grundlagen des Verhaltens des Menschen sowie von Tieren unterschiedlicher Organisationsstufen und fragt damit letztlich auch nach den biologischen Grundlagen unserer Gefühle und unseres Denkens. Inwiefern unterscheidet sich das von ihr angestrebte Wissen von unserem Alltagswissen? Hierüber unterhalten sich im folgenden ein Naturwissenschaftler (*NAWI*, vertreten durch den Autor) und ein Geisteswissenschaftler (*GEWI*, vertreten durch Harm Kühnemund). Die Ausgangspositionen der beiden Gesprächspartner standen sich zunächst unvereinbar gegenüber: Hier der von naturwissenschaftlichen Erkenntnissen ausgehende Hirnforscher, dort der primär vom Erleben und von der Sinnbedeutung des Menschen ausgehende Philosoph. Aus der Spannung zwischen diesen Gegensätzen entwickelte sich eine kreative Zusammenarbeit und ein wechselseitiger Lernprozeß, in dessen Verlauf sich die ursprünglichen Ausgangspositionen in ihrer Ausschließlichkeit zunehmend relativiert haben.

NAWI: In der Umgangssprache sagt man, daß der Mensch mit dem Kopf denkt und mit dem Herzen fühlt. Die eine Funktion wird als kalt und berechnend, die andere dagegen als warm und stimmungsbezogen angesehen. Man spricht einerseits von warmherzigen Menschen – ein herzensguter Mensch –, andererseits von Menschen mit einem kalten Herzen, das vom Gehirn aus regiert wird – ein Kopfmensch, ein kalt berechnender Verstandesmensch. Diese Auffassung ist gefühlsmäßig in uns verwurzelt und geht geisteswissenschaftlich auf Vorstellungen von Aristoteles aus dem 4. Jahrhundert vor Christus zurück. Nach der von ihm begründeten *Herzlehre* ist das Herz der Empfänger von Sinnesreizen und das Zentrum der Empfindungen; die Sinnesempfindungen werden im warmen Blutstrom geleitet und durch das Gehirn gekühlt.

GEWI: Was Sie da schildern, entspricht durchaus meinem täglichen Erleben. Gefühle wie Freude und Schmerz, Vertrauen und Furcht, Sympathie und Antipathie, die Begegnung mit Schönerm und Häßlichem erlebe ich durchaus als körperliche Reaktionen des Herzens. Das Herz geht mir auf, es wird mir weit oder zieht sich zusammen, es schlägt schneller oder bleibt vor Schreck stehen, mir wird warm oder kalt ums Herz. Das Denken dagegen erlebe ich als etwas, das ich mir im Kopf zurechtlege, das dort zuweilen rumort und mir Kopfzer-

brechen macht. Auch das Zusammenspiel von Denken und Fühlen erlebe ich so, wie Sie es als Lehre des Aristoteles beschreiben. Das Gefühl führt den Gedanken Wärme zu, wogegen das Denken mir helfen kann, auch meinen Gefühlen gegenüber einen kühlen Kopf zu bewahren.

NAWI: Die experimentelle, kausalanalytische Wissenschaft zeigt uns allerdings ein anderes Bild der Bedeutung von Gehirn und Herz. Schon die antiken Ärzte Herophilos und Erasistratos, zwei Zeitgenossen des Aristoteles, gründeten auf ihre anatomischen Kenntnisse der Organe von Tieren und Menschen eine *Hirnlehre*. Sie erkannten bereits damals die Bedeutung der Nerven für Sinnesempfindungen und Bewegungen. Die heutige Wissenschaft lehrt, daß das Herz eine im Prinzip automatisch tätige, austauschbare Pumpe ist, die aus Muskelgewebe besteht. Bestimmte Bereiche haben Schrittmacherfunktion: Sie bilden elektrische Impulse, die die Muskulatur der Herzkammern zur Kontraktion veranlassen. Die Schrittmacher reagieren auf Meldungen des autonomen, vegetativen Nervensystems und auf Änderungen des Adrenalinpiegels und können so die Pumpfrequenz den jeweiligen Erfordernissen anpassen. Bei körperlicher Belastung steigt die Frequenz der Herzschläge und damit die Durchblutung der Organe. Eines dieser Organe ist das Gehirn oder, allgemeiner gesagt, das Nervensystem. Es besteht aus Nervengewebe. Spezialisierte Zellen, Neurone genannt, stehen über Fortsätze, die Signal aufnehmenden Dendriten und die Signal weiterleitenden Neuriten, untereinander in Kontakt. Mit ihren Zellmembranen nehmen sensorische Neurone von vorgeschalteten Sinneszellen Informationen in Form von physikochemisch bedingten Potentialänderungen auf, «verrechnen» diese und leiten das Ergebnis in Form von elektrischen Impulsen an andere Neurone zur Weiterverarbeitung. Bestimmte motorische Neurone leiten ihre Meldungen zur Skelettmuskulatur, die sich kontrahiert und damit ein bestimmtes Verhalten auslöst. Impulse können auch im Gehirn selbst entstehen und spontanes Verhalten veranlassen.

GEWI: Aber sind nicht Herz und Gehirn integrierte Teile eines Ganzen, deren Funktionen voneinander abhängen und aufeinander einwirken?

NAWI: Das ist zum Teil richtig. Zwischen Nerven- und Blutgefäßsystem bestehen wichtige Beziehungen in Form von Filter- und Austauschvorgängen, die durch Vermittlung spezieller Neurogliazellen, Astrozyten genannt, zustande kommen. Gliazellen sind wichtige Gesprächspartner der Neurone. Die Astrozyten wachen darüber, daß nicht alles, was im Blutstrom zirkuliert, die Nervenzellen erreicht. Sie bilden die Blut/Hirn-Schranke. Umgekehrt können sekretorisch tätige Neurone Hormone in das Gefäßsystem abgeben und auf diesem Wege die Aktivität bestimmter innerer Organe, zum Beispiel die Nebennieren, beeinflussen; andererseits können diese Organe auch selbst Hormone abgeben, die das Gehirn erreichen und dort die neurosekretorische Tätigkeit regulieren.

Auf diesem Wege wird zum Beispiel der Menstruationszyklus gesteuert. Eine wichtige Aufgabe des Blutes besteht in der Versorgung der Gewebe mit den Energielieferanten Glukose und Sauerstoff. Neurone haben einen besonders hohen Energiebedarf, der unter anderem für den Betrieb von Ionenpumpen zur Aufrechterhaltung des Membranpotentials verwendet wird. Eine Drosselung der Blutversorgung führt deshalb zur Beeinträchtigung der Sinnes-, Nerven- und Muskelfunktionen. So stellt sich beim Einklemmen von Gefäßen, etwa bei einem eingeschlafenen Arm, eine taube Empfindung für bestimmte Hautbereiche ein. Stillstand der Blutzirkulation in einem Hirngefäß oder des Kreislaufs kann für den betroffenen Bereich des Gehirns oder für das ganze Gehirn tödlich sein: Etwa 4 Sekunden nach einem Herzstillstand treten Funktionsstörungen des Gehirns auf, nach 8–12 Sekunden kommt es zur Bewußtlosigkeit, nach 8–10 Minuten kann der Gehirntod eintreten. Der übrige Körper vermag demgegenüber längere Zeit ohne Blutzirkulation funktionsfähig zu bleiben.

GEWI: Dieses Bild von der Verflochtenheit der Funktionen scheint mir der Vorstellung des Aristoteles verwandt zu sein – nämlich, daß beide, das Herz und das Gehirn, an unserem Verhalten beteiligt sind und sich gegenseitig beeinflussen. Sie wollen aber offensichtlich eher auf eine Trennung der Funktionen hinaus.

NAWI: Ganz richtig. Um es deutlich zu sagen: Für unser Denken, Fühlen und Verhalten – das heißt für unsere Persönlichkeit – ist allein das durch den Blutkreislauf ernährte Gehirn verantwortlich. Mit einer Herztransplantation wird nicht die geistige Persönlichkeit des Spenders übertragen. Geisteskrankheiten sind Krankheiten des Gehirns, erkannte schon Thomas Willis im 17. Jahrhundert. Wenn wir all diese Phänomene verstehen wollen, müssen wir fragen, wie das Nervensystem funktioniert und unsere Verhaltensweisen bestimmt.

GEWI: Das geht mir jetzt zu schnell – diesen Schritt möchte ich unbedingt etwas näher betrachten. Sie sprechen mit großer Selbstverständlichkeit von Denken, Fühlen und Verhalten, von unserer Persönlichkeit, von Krankheiten des Geistes – all das, so sagen Sie, ist nichts weiter als eine Sache von Gehirnfunktionen. Für mein tägliches Erleben und damit für mein Selbstverständnis ist das biologische Wissen über die Funktionen des Nervensystems ein wichtiger, aber keineswegs erschöpfender Aspekt meiner Persönlichkeit. Ebenso hat das Wort Geist im allgemeinen Sprachgebrauch eine umfassendere Bedeutung als die Aufnahme, Speicherung und Verarbeitung von Informationen durch das Gehirn. Unsere Fähigkeit zur Bewußtheit, zu einem Bewußtsein unserer selbst, läßt sich mit dieser Reduktion nicht erfassen. In diesem Zusammenhang wirft auch der Satz von Thomas Willis für mich Probleme auf. Selbstverständlich hat die Psyche eine stoffliche Grundlage, bei der die Nervenzellen eine

wichtige Rolle spielen. Aber unsere Persönlichkeit läßt sich nicht in einzelnen Organen lokalisieren. Wir sind, was wir sind, «mit Leib und Seele» – sozusagen mit allen Fasern unseres Leibes. Ganzheitlich orientierte Richtungen der Medizin suchen den Menschen darüber hinaus in seiner Eingebundenheit in seine Geschichte und seine Umgebung – Natur, Kosmos, Mitmensch, Göttliches – zu verstehen. Krankheit bedeutet für sie eine Störung dieser Beziehungen, und Heilung bedeutet, sie wieder ins Gleichgewicht zu bringen. Die Persönlichkeit des Menschen umfaßt für mich neben seiner Leiblichkeit mit ihren physiologischen Funktionen auch seine Subjektivität mit der Fähigkeit zum Selbstbezug, sein Verhältnis als erkennendes Wesen zur Welt, das Verhältnis des Menschen zum Mitmenschen, seine Eingebundenheit in einen persönlichen geschichtlichen Zusammenhang und sein Verhältnis zur Transzendenz als das den Menschen und seinen Verstand Überschreitende.

Der Begriff der Persönlichkeit eines Menschen entzieht sich damit weitgehend den Methoden der Naturwissenschaft. Mit ihm ist das Eigensein des Einzelnen und damit die Einmaligkeit und Unverwechselbarkeit seiner Existenz gemeint, während die Naturwissenschaft nach den Gesetzmäßigkeiten, nach dem Wiederholbaren in den Erscheinungen fragt. Vor allem aber läßt sich das Handeln des Menschen nicht auf die Fragestellung der Verhaltensforschung reduzieren, solange wir dem Menschen eine Entscheidungsfähigkeit und damit Willensfreiheit und Verantwortungsfähigkeit zugestehen.

NAWI: Ich meine, wir sollten hier zwei Aspekte trennen. Sie haben zweifellos Recht: Gehirn und Körper gehören zusammen. Das Gehirn nimmt auch die Signale des Körpers wahr und setzt sich mit diesen auseinander. Dabei orientiert es sich am Bedarf. Fällt ein Sinnesorgan aus, dann paßt sich das Gehirn an die veränderte Situation an. Wird eine neue Fertigkeit eingeübt, stellt sich das Gehirn mit seinem Raumangebot darauf funktionell ein. Es bestehen also Wechselwirkungen zwischen Gehirn, Körper und Umwelt.

Fragen zum Selbstverständnis des Menschen sind jedoch, um es mit Worten des Anthropologen Christian Vogel zu sagen, ursprünglich gewiß keine biologischen, ja nicht einmal naturwissenschaftliche Fragen überhaupt, sondern Fragen des über sich selbst nachdenkenden – «philosophierenden» – Menschen. Wäre eine solche Besinnung nicht eher Aufgabe eines philosophischen Seminars als eines neurobiologischen Lehrbuchs? Thema hier ist schließlich die Vermittlung von kausalanalytisch faßbarem Wissen.

GEWI: Auch Wissenschaft ist im Grunde eine Form des Nachdenkens. Selbst wenn sie als Naturwissenschaft sich entschließt, bestimmte Bereiche des Menschseins auszuklammern, bleibt im Hintergrund doch immer der ganzheitliche Bezug bestehen. Auch dort, wo es vordergründig «nur» um naturwissenschaftliche Fragen geht, sind unausgesprochen immer auch philosophische Fragen gestellt. Aber auch ohne ausdrücklich Philosophie zu betreiben,

sollten wir an dieser Stelle eine Warntafel anbringen. Die Darstellung naturwissenschaftlicher Sachverhalte wird klarer und überzeugender, wenn sie die Grenzen naturwissenschaftlicher Fragestellung mitreflektiert. Das nimmt ihr den Charakter des diffus Bedrohlichen, das zur Gegenwehr herausfordert. Ohne eine solche Fähigkeit zur kritischen Selbstdistanz kann die folgerichtige naturwissenschaftliche Darstellung leicht dazu verführen, nicht nur das Dargestellte nachzuvollziehen, sondern seine Bedeutung unversehens über den Rahmen der naturwissenschaftlichen Fragestellung auszuweiten und damit die methodisch vorgegebenen Grenzen der Aussage aus dem Blick zu verlieren. Zurück bleibt ein Gefühl des Unbehagens, ein unterschwelliges Wissen, daß irgendetwas nicht stimmt. Ein solches Gefühl der Irritation und der Ohnmacht fordert Angst und Aggression gegenüber der Naturwissenschaft heraus.

NAWI: Ich verstehe, worauf Sie hinauswollen. Es geht Ihnen um eine ausdrückliche Erinnerung an die selbstauferlegte Begrenzung der naturwissenschaftlichen Betrachtungsweise auf das Objektivierbare in den Erscheinungen und damit an die bewußte Ausblendung von allem, was sich dieser Betrachtungsweise entzieht. Wogegen Sie sich wehren, ist offensichtlich das berühmte «eigentlich nur» oder «nichts als», für das der Biologe Julian Huxley aufgrund der englischen Fassung «*nothing else but*» den ironischen Terminus «*nothing-else-buttery*» geprägt hat. In diesem Sinne wäre es tatsächlich eine unangemessene Reduktion, zu sagen, das Leben sei «eigentlich nur» ein chemisch-physikalischer Vorgang, der Mensch sei «eigentlich nur» ein Säugetier aus der Ordnung der Primaten, menschliches Handeln sei «eigentlich nur» physiologisch bedingtes Verhalten, die menschliche Persönlichkeit sei «eigentlich nur» eine Sache von Gehirnfunktionen. Aber um das Kind nicht mit dem Bade auszuschütten, sollten wir hier deutlich festhalten: Der Fehler liegt lediglich in dem Zusatz «eigentlich nur». Von diesem Zusatz abgesehen, handelt es sich in allen vier Beispielen um zutreffende wissenschaftliche Teilaussagen. Mao Tse-Tung beschreibt die von Ihnen angesprochene Problematik in einem anschaulichen Bild: «Ein Frosch sitzt in einem Brunnen und sagt: «Der Himmel reicht nicht über den Brunnenrand hinaus». Das ist unrichtig, denn der Himmel beschränkt sich nicht auf jenes Stück, das die Brunnenöffnung freigibt. Hätte der Frosch gesagt: «Ein Teil des Himmels ist so groß wie die Umrandung des Brunnens», dann wäre das richtig, denn dies stimmt mit den Tatsachen überein».

GEWI: Einverstanden, das ist ein hilfreiches Bild: Wie bei Maos Frosch die Sicht des Himmels durch den Brunnenrand begrenzt ist, wird die wissenschaftliche Wahrnehmung der Wirklichkeit durch den Erkenntnisrahmen der wissenschaftlichen Methodik begrenzt. Mit einer solchen Einschränkung des Geltungsbereichs kann ich Ihrer Aussage von vorhin wieder folgen: Für unser Denken, Fühlen und Verhalten ist, aus neurobiologischer Sicht, das Gehirn verantwortlich.

NAWI: Damit wären wir wieder bei der Fragestellung der Neurobiologie angelangt, nämlich wie das Nervensystem funktioniert und Verhaltensweisen bestimmt.

Kapitel 1:

Aufgaben der Neurobiologie

1.1 Warum ist Neurobiologie wichtig?

Was bringt es uns, wenn wir die Funktionen des Nervensystems experimentell erforschen? Genügt es nicht zu wissen, ein Nervensystem zu besitzen, und zu lernen, mit ihm so gut wie möglich umzugehen?

Ein Student hielt kürzlich in unserem Neurobiologie-Seminar ein Referat. Es ging um die Frage, wie sich die Fasern von Nervenzellen im Gehirn entwickeln und mit ihren Partnern Kontakt aufnehmen, um miteinander kommunizieren zu können. Er beschrieb, wie Nervenfasern nach ihrer Durchtrennung regenerieren und welche chemischen Vorgänge dabei eine Rolle spielen. Er berichtete über vergleichende Experimente an Fischen, Mäusen und Zellkulturen und schloß seinen Vortrag mit den Worten, daß dies aus seiner Sicht eigentlich alles unwichtig und das in diese Forschung investierte Geld vergeudet sei.

Regeneration und Evolution

Daraufhin entwickelte sich eine Diskussion über die Relevanz solcher Erkenntnisse für den Menschen. Welchen Anwendungsbezug haben folgende Fragen? Warum können Fische nach Durchtrennung beider Sehnerven mit der Zeit wieder sehen und vermöge ihres wiederhergestellten Gesichtssinns Feinde meiden, Futter finden und Partner wählen? Warum haben Mäuse oder Menschen diese Fähigkeit nicht? Wie ist es aber zu erklären, daß ein durchtrennter Nerv in unserem Arm wieder zu seiner Muskulatur wachsen, das heißt regenerieren kann? Was dagegen hält durchtrennte Nervenfasern im Rückenmark davon ab, ihre Neuronenpartner auf-

zusuchen? Zwei Gesichtspunkte sind hier von Interesse: Chemische Stoffe des Nervengewebes, welche die Regeneration von Nerven fördern bzw. hemmen, und unsere stammesgeschichtliche Stellung im Tierreich (vgl. Kapitel 2.2).

Gibt es einen Weg aus dem Rollstuhl?

Das Problem der Nervenregeneration stellt sich bei querschnittsgelähmten Menschen. Wie lassen sich die Hemmungsprozesse bei der Regeneration ausschalten oder umgehen? Untersuchungen an Säugetieren geben erste Hinweise. Könnte man bei querschnittsgelähmten Menschen wenigstens einige Verbindungen im unterbrochenen Rückenmarksbereich vom Gehirn aus wiederherstellen, bestünde Hoffnung, mit Hilfe von Bewegungstherapien und Mobilitätstraining intakte Rückenmarksfunktionen für die Ausbildung von Schreitprogrammen zu reaktivieren. Hierzu sind allerdings umfangreiche Grundlagenforschungen erforderlich. Es ist zu fragen, wie Rückenmarksreflexe und *motorische Programme* funktionieren, welche Möglichkeiten es gibt, sie zu modifizieren und wie durch Training die Kontakte der Neurone untereinander und ihre Verbindungen mit den Muskeln beeinflußt werden können. Daraus entwickeln sich Perspektiven, wie man die Regenerationsfähigkeit und *Plastizität* des Nervensystems für therapeutische Zwecke gezielt nutzen kann (vgl. Kapitel 2.2 und 6.3).

Degeneration und Zelltod

Grundlagenkenntnisse lassen sich erweitern und für die Behandlung anderer Krankheiten nutzen. So hat man den Schlaganfall (Hirnschlag) noch bis vor kurzem allein als Folge

mangelnder Sauerstoffversorgung im Gebiet der verschlossenen Blutgefäße gedeutet und vermutet, daß die Nervenzellen zwar ihre Erregungsfähigkeit verlieren, jedoch für andere biochemische Prozesse erhalten bleiben. Was man lange Zeit nicht wußte ist, daß durch den Glukose- und Sauerstoffmangel eine überschießende biochemische Maschinerie in den betroffenen Neuronen gestartet wird, die diese Neurone innerhalb weniger Stunden systematisch zerstört.

Zelltötungsprogramme sind für den Organismus normalerweise wichtig, zum Beispiel, wenn es darum geht, durch Körperabwehr infizierte Zellen zu eliminieren oder während der Entwicklung des Gehirns zuviel produzierte Zellen auf das erforderliche Maß einzugrenzen (vgl. Kapitel 2.3). Verheerend sind jedoch die Folgen, wenn Zelltötungsprogramme außer Kontrolle geraten, wie beim Schlaganfall, aber auch bei der Multiplen Sklerose, bei der sich die eigene Körperabwehr gegen eigene Zellen richtet (vgl. Kapitel 2 und 6). Worauf beruht die Alzheimersche Demenz? Welche Ursachen führen zur Parkinsonschen Krankheit? Wird bei all diesen *neurodegenerativen* Erkrankungen derselbe Effekt – Zelltod – durch unterschiedliche Prozesse herbeigeführt? Welchen Einfluß haben genetische Faktoren und Umwelteinflüsse? Wie lassen sich die Prozesse unterbinden, eindämmen bzw. verzögern?

Wer rastet, der rostet?

Will man dem Nachlassen seines Gedächtnisses entgegenwirken, muß man vorher wissen, wie es funktioniert. Vergleichende neurobiologische Untersuchungen an Schnecken, Fliegen und Ratten zeigen, daß die Grundsteine für das *Lernen* bereits dort gelegt werden, wo Neurone sich durch Ausschüttung von Neurotransmitter Signale zuspiesen, also an den Synapsen (vgl. Kapitel 2.2 und 7.2–4). Durch *Synapsen-training* werden im Neuron verschiedene biochemische Vorgänge ausgelöst, die ihre Ansprechbarkeit langfristig verstärken. Die Grundvorgänge hierfür haben sich in der Evolution früh herausgebildet und sind in der Stammesgeschichte bis hinauf zu den Säugern konserviert worden, so daß auch der Mensch davon profitiert.

Neue bildgebende Computer-gestützte Verfahren, die aus Unterschieden der Hirndurchblutung auf die regionale Hirnaktivität schließen lassen, vermitteln Einblicke in die Arbeitsweise des Gehirns des Menschen. Hier zeigt sich unter anderem, welche Hirnbereiche als *episodisches, lexikalisches* oder *motorisches Gedächtnis* genutzt werden und, wann der präfrontale Cortex für das planende vorausschauende Handeln eingesetzt wird (Kapitel 7.6). Für die Gültigkeit des Spruchs «wer geistig rastet, der rostet» gibt es heute handfeste neurobiologische Belege.

Die bildgebenden Verfahren geben auch über die Arbeitsteilung beider Großhirnhälften Auskunft und beleben damit zum einen die Frage nach *männlichen* und *weiblichen Strategien des Denkens* (vgl. Kapitel 7.7 und 7.8). Zum anderen ergeben diese Untersuchungsmethoden Einblicke in Übersetzungsfunktionen des Gehirns beim *Hören, Sprechen, Lesen und Schreiben*, woraus sich für Legastheniker neue Therapiemöglichkeiten ableiten lassen.

«Augenwesen»: Von der Kröte zum Menschen

Gemessen an der großen Bedeutung, die die *visuelle Wahrnehmung* für den Menschen hat, soll dieser Sinnesmodalität hier besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden, nicht zuletzt auch deshalb, weil sich die Forschungsarbeit auf diesem Gebiet so rasant entwickelt. Mehr als die Hälfte aller Neurone unseres Gehirns sind an visuellen Datenverarbeitungsprozessen beteiligt, was natürlich nicht bedeutet, daß jene allein für das Sehen zuständig sind. Es ist schon eine Herausforderung, zwei «Augenwesen» miteinander zu vergleichen, die auf derart verschiedenen Stufen der stammesgeschichtlichen Leiter stehen, wie die Erdkröte, eines der ältesten Landwirbeltiere, und der Mensch, das jüngste Landwirbelwesen (vgl. Kapitel 3.4–6).

Kröten und Menschen besitzen in ihren visuellen Systemen Funktionsstrukturen für die Analyse verschiedener visueller Signale. In solchen *Modulen* sind Neurone in bestimmter Weise miteinander verschaltet. Einzelne Neurone sprechen zum Beispiel besonders stark auf Objekte an, mit denen Kröten und Menschen täglich konfrontiert werden, nämlich Beutetiere bzw. Gesichter. Da die Kröte stammesgeschichtlich un-

gefähr weiß, was sie an Futter erwartet – die Beute also nicht individuell kennen muß –, besitzt sie für die Beuteerkennung ein *angeborenes* Schema. Für den Menschen ist es dagegen lebenswichtig, sich Gesichter einzuprägen und diese wiederzuerkennen. Aber auch die Kröte kann *lernen*, Objektkategorien zu bilden, zu verändern oder zu erweitern. Aufmerksamkeit und *Verhaltensmotivation* lenken bei Kröte und Mensch die visuelle Analyse auf das jeweils Interessante. Visuelle und andere sensorische Module korrespondieren mit motorischen Koordinationssystemen zwecks Auswahl geeigneter Verhaltensstrategien. Diese Grundfähigkeiten sind in der Stammesgeschichte konserviert worden, mindestens seitdem es Kröten und Unken gibt.

Realität und Einbildung

Dank der enormen Rechenkapazität der Großhirnrinde sind die oben beschriebenen Grundfähigkeiten bei den Säugern – unter ihnen an der Spitze beim Menschen – enorm differenziert und spezialisiert worden. Visuelle Reize werden nach den Merkmalen Bewegung, Kantenorientierung, Farbe, Form, Konfiguration in getrennten Hirnarealen analysiert. Es gibt separate Verarbeitungswege zur Beantwortung der Fragen «*Was ist das?*» und «*Wie reagiere ich auf das?*» Verbindungen mit Hirnstrukturen für emotionale Bewertungen beantworten die Frage «*Wie gefällt mir das, was ich sehe?*»

Zum Verständnis solcher Funktionen haben die neuen bildgebenden Auswertungsverfahren wesentlich beigetragen (vgl. Kapitel 3.6). Wir erfahren, welche Hirnareale aktiv sind, wenn wir uns ein Gesicht oder eine Landschaft vorstellen und woher wir wissen, daß wir uns das nur einbilden. Wäre der Unterschied zwischen *Einbildung* und *Realität* nicht möglich, hätten wir Halluzinationen (Kapitel 5.4). Mangelt es schizophrenen Patienten an diesem Unterscheidungsvermögen?

Raumverteilung im Cortex: Regelt die Nachfrage das Angebot?

Angesichts der überragenden Rolle der visuellen Wahrnehmung stellt sich die Frage, wie der Cortex eines blinden Menschen mit den fehlenden visuellen Meldungen umgeht. Neuro-

physiologische Experimente an Katzen und Untersuchungen am Menschen mit bildgebenden Verfahren eröffnen völlig neue Einblicke in die Art und Weise, mit der die Großhirnrinde ihre Rechenkapazität verwaltet. Bei blinden Menschen nehmen jene Areale, die für visuelle Informationsverarbeitung vorgesehen sind, an der Verarbeitung taktiler bzw. akustischer Informationen teil. «*Re-modelling*» nennt man solche Plastizität (Kapitel 3.6 und 6.3). Wie aber ist diese sensorische Substitution möglich? Auf welche Weise werden die Verarbeitungswege neu geschaltet? Wie empfindet ein Blinder taktile Informationen, die in einem visuell gewidmeten Areal verarbeitet werden?

Offensichtlich kann im Cortex vom angeborenen *Raumverteilungsplan* abgewichen werden. Inzwischen häufen sich die Beweise, daß der Cortex nicht nur funktionell anpassungsfähig ist, sondern sich auch in der Verwaltung seiner Territorien (Areale) danach richtet, was an Sinnesmeldungen eingeht und an Muskelbewegungen ansteht. Wird ein Sinnesorgan oder ein Muskel besonders stark oder gar nicht beansprucht, so wirkt sich das auf die corticale Raumverteilung aus. Zum Beispiel profitieren bei Geigenvirtuosen von dieser Umverteilung jene Cortexregionen, die die vier Finger der linken Hand betreuen, zu Lasten jener Region, die für den weniger aktiven Daumen zuständig ist.

In der flexiblen Gestaltung des Raumangebots und den verschiedenen Möglichkeiten der Bedarf-angepaßten Raumnutzung und Umwidmung liegt ein wesentlicher biologischer Vorteil der Großhirnrinde. Stammes- und entwicklungsbiologische Fragen nach dem Ursprung dieses Hirnteils, der beim Menschen seine höchste Differenzierung erfahren hat, drängen sich damit geradezu auf (vgl. Kapitel 2.4, 2.5 und 7.8).

Demokratie oder Hierarchie?

Während die Raumverteilung im Cortex innerhalb variabler Grenzen dem Bedarf angepaßt wird, herrschen für Funktionsabläufe in allen Gehirnen gewisse Spielregeln. Da gibt es das *demokratische* Prinzip, bei dem sich Neurone und Neuronenpopulationen aus verschiedenen Regionen untereinander abstimmen und gemeinschaftlich im Ensemble das Arbeitsergeb-

nis festlegen. Sie wirken gleichzeitig (*parallel*) unter verschiedenen Aspekten (mit *verteilten* Rollen). Man nennt dies «parallel verteiltes Arbeiten» (parallel distributed processing). Stammesgeschichtlich betrachtet handelt es sich dabei um ein altes effizientes Prinzip, von dem heute auch die Parallel-Computer profitieren (vgl. Kapitel 3.4–6, 6.2 und 8.1).

Ohne *Hierarchie* kommt das Zentralnervensystem jedoch nicht aus. Es beginnt damit, daß mehrere Neurone ihre Neurotransmitter einem nachgeschalteten Nachbarneuron auf die Dendriten (postsynaptische Membranen) schütten. Mit dieser Botschaft muß sich das in der «Hierarchie der Verschaltung» nachrangige Nachbarneuron zwangsläufig auseinandersetzen, es sei denn, es verfügt über spezielle Einrichtungen (chemische Boten oder Faserverzweigungen), die rückwirkend die Aktivitäten der vorgeschalteten Neurone kontrollieren.

Sicherungen der Aggression

Hierarchie ist im Gehirn vor allem dann gefragt, wenn es darum geht, gefährliche Prozesse mehrfach zu sichern. Das betrifft den Einsatz von aggressiven Verhaltensweisen, die für den Schutz des Individuum lebenswichtig sein können. Unkontrollierter Einsatz von Aggression – wenn Angriff immer die beste Verteidigung zu sein verspricht – mündet in Gewalttaten. Das «sogenannte Böse» ist im Gehirn sorgfältig verpackt. Hier bietet sich gewissermaßen ein Vergleich mit den russischen Babuschka-Puppen an, bei denen das Äußere das Innere schützt. Im Gehirn wird die jeweils untere *ausführende Ebene* von einer *übergeordneten Ebene* kontrolliert. Die unterste sorgt dafür, daß die vielfältige Angriffsmotorik einwandfrei funktioniert; die nächst höhere hat eine Vorstellung über die Logistik der Angriffsformen; die nächste Stufe stellt, dem jeweiligen Anlaß entsprechend, die motorischen Komponenten für den Angriff zusammen; die höchste Stufe entscheidet aufgrund von Erfahrungswerten darüber, ob der Angriff wirklich ausgeführt werden muß, oder ob die Präsenz der Waffen als Drohung bereits ausreicht (vgl. Kapitel 4.5). Neben solchen eher «nervösen» Kommandoebenen gibt es auch chemische Boten im Gehirn, die die Angriffsschwelle erheblich beeinflussen können. Zu

diesen gehört bei allen Wirbeltieren das *Testosteron*, ein männliches Sexualhormon.

Junge oder Mädchen?

Diese Frage entscheiden die Geschlechtschromosomen – XY für männlich oder XX für weiblich – indem sie zum Beispiel dafür sorgen, daß im Embryo *Testosteron* gebildet wird oder nicht. Wird keines gebildet, verläuft die Entwicklung automatisch auf der weiblichen Schiene. Biblisch betrachtet entstammt Eva also nicht einer Rippe Adams, sondern Adam verdankt sein Geschlecht eher der embryonalen Eva plus einem Schuß Testosteron. Ganz so einfach ist das «Eva-Prinzip» zwar nicht, aber die Sexualhormone haben während der Embryogenese und Ontogenese entscheidende prägende Funktionen, vor allem auch für das Gehirn (vgl. Kapitel 4.4). Damit drängt sich ein Komplex von Fragen auf: Was ist an einem Gehirn männlich und was weiblich? Welche Hirnstrukturen steuern das *Sexualverhalten*? Welche Hirnregionen sind dafür verantwortlich, ob sich jemand männlich oder weiblich fühlt, was zum Beispiel *Transsexualität* und *Homosexualität* neurobiologisch erklären könnte? Finden in solchen Hirnstrukturen im Laufe des Lebens Veränderungen statt?

Andere Fragen beziehen sich auf die frühkindliche Betreuung. Ist Fürsorgeverhalten angeboren? Wie wird es ausgelöst? Wodurch entsteht die Bindung zwischen Mutter und Kind? Welchen Einfluß haben fürsorgliche «Streichelheiten» auf die spätere Entwicklung?

Streß beeinflusst die Körperabwehr

Streß ist keineswegs ein Symptom der sogenannten Leistungsgesellschaft. Allerdings bietet diese eine Fülle von Streßauslösern, darunter alle möglichen Formen von *sozialem Streß*, aus dem Überlegene (Siegertypen) und Unterlegene (Verlierertypen) hervorgehen können. Ist Streß ungesund? Eigentlich hat Streß die Funktion, den Körper in einer belastenden Ausnahmesituation im Eilverfahren zu stärken, auf Kosten energieverzehrender Prozesse, zu denen die Aufrechterhaltung der Gonadenfunktion und die Immunabwehr zählen (Kapitel 4.6 und 4.7).

Dauerstreß ist jedoch lebensbedrohlich. Das wird deutlich, wenn man Einblicke in Wechselwirkungen gewinnt, an denen drei wichtige Hormone teilnehmen: *Cortisol* (Streßhormon der Nebennierenrinde), *Testosteron* (Sexualhormon der Hoden bzw. Nebennieren) und *Interleukin-1* (Hormon des Immunsystems). Wird der Körper bei einer Erkältung infiziert, signalisieren Zellen des Immunsystems unter Abgabe von Interleukin-1, die Abwehrmechanismen einzusetzen. Dazu gehört es, befallene Zellen zu entzünden und abzutöten, aber auch den Erholungsschlaf zu fördern. Testosteron hat ganz andere Funktionen. Es unterstützt Zellwachstumsprozesse, hilft beim Aufbau der Muskulatur und unterhält beim Mann die Keimdrüsenfunktion. Unter dem Einfluß von Streß wird durch Ausschüttung von Cortisol die Bildung von Testosteron und Interleukin-1 gehemmt. Das kann bei Dauerstreß lebensbedrohlich sein.

Ganz ohne Streß können sich jedoch ebenfalls Probleme einstellen, zum Beispiel, wenn das Streßsystem dauernd geschwächt ist und auf Stressoren schlecht anspricht. Mangels Cortisol gerät dann die Produktion von Interleukin – und damit die Immunabwehr – außer Kontrolle, was sich als *Chronisches Müdigkeitssyndrom* (Chronic Fatigue Syndrom) bemerkbar machen kann, begleitet von Schläfrigkeit, Gelenkentzündungen und Allergien.

Kampf der Angst

Angst haben zu können ist ebenso lebenswichtig, wie Schmerzen zu fühlen, denn Angst macht vorsichtig, läßt Gefahren ausweichen und schützt vor gefährlichen Konfrontationen. Fortwährende Angst ist jedoch schädlich, denn Konfrontationen müssen möglich sein. Mit der Angst muß also ebenso vorsichtig umgegangen werden wie mit der Aggression. Angst und Aggression hängen sogar oft zusammen, zum Beispiel, wenn aus Angst angegriffen wird (vgl. Kapitel 4.5 und 5.5).

Das Problem verschärft sich, wenn die hemmende *Kontrolle des Angstsystems* gestört ist und jemand zur Ängstlichkeit neigt oder in einem fortwährenden Angstzustand leben muß. Die pharmazeutische Industrie kennt jene Schnittstellen (Synapsen) im Gehirn, an denen die hemmende Wirkung der Gamma-Amino-Butter-

säure (GABA) auf das Angstsystem nicht stark genug ist, jedoch durch Verabreichung von *Tranquillizern* (Benzodiazepine) verstärkt werden kann. Allerdings können die Nebenwirkungen bei Langzeittherapien – dosisabhängig – schwerwiegend sein. Alternative Methoden (Lernstrategien) sind daher gefragt, die es ermöglichen, die angstdämpfende GABA-Bremse zu ziehen.

Belohnung für das Belohnungssystem

Alle Säuger, einschließlich Menschen, besitzen in ihrem Gehirn ein Belohnungssystem, das durch den Neurotransmitter *Dopamin* aktiviert wird. Dieses System läßt uns zum Beispiel jene Situationen des Lebens genießen, in denen wir unser Handeln *positiv verstärkt* sehen und uns belohnt fühlen. Die Möglichkeiten, das Belohnungssystem zu aktivieren, können beim Menschen durch Einflußnahme des Bewußtseins und des planenden vorausschauenden Handelns sehr persönlich und vielfältig sein. Ein solches System hat biologische Vorteile, solange es richtig angesprochen wird, denn – auf eine einfache Formel gebracht – gute Taten werden wiederholt, wenn sie als Belohnung empfunden werden.

Der verantwortungsvolle Umgang mit dem Belohnungssystem setzt das Vorhandensein einer Großhirnrinde voraus, denn die Möglichkeiten des Mißbrauchs sind groß, zum Beispiel, wenn falsche Assoziationen gebildet werden. Das ist der Fall, wenn schlechte Taten als Belohnung empfunden werden ohne, daß das Großhirn davon Notiz nimmt. Es ist auch möglich, daß das Belohnungssystem auf Grund seiner Tendenz zur Selbst-Verstärkung entgleist. Dann entsteht eine Gier nach allem, was Belohnung verschafft, wie bei Workaholics oder Glücksspielern. Das sind Möglichkeiten, die zur *Sucht* führen.

Das Belohnungssystem kann aber auch ohne Anlaß – durch *Drogen* – angesprochen werden. Drogen, die das Gefühl des Belohntseins auslösen, geben nicht nur ein falsches Signal, sondern eröffnen den *Teufelskreis der Sucht*. Die neuere Forschung weist darauf hin, daß alle Prozesse, die zur Sucht führen, eine bestimmte Hirnstruktur ansprechen, den Nucleus accumbens des Limbischen Systems. Es wird deutlich, wie wichtig es ist, neurobiologische Zusammen-

hänge gerade auch hier näher kennenzulernen, damit Gefährdeten und Betroffenen in geeigneter Weise geholfen werden kann (Kapitel 5.1–3).

Probleme mit den Fettreserven

Die Aufgabe der Nahrungsaufnahme besteht darin, die grundlegenden Funktionen des Körpers für Bau- und Energiestoffwechsel zu sichern und Fettvorräte für schlechte Zeiten anzulegen. Daß dies alles in Maßen geschieht und die Körperform dabei nicht aus dem Rahmen fällt, ist einem komplexen Regelungsapparat zu verdanken. Dazu gehören bestimmte Neurosensysteme des Gehirns, die *Hunger* oder *Sättigung* signalisieren, aber auch verschiedene Neurotransmitter und Hormone (vgl. Kapitel 4.2).

Auch ein so vielfach gesichertes System bietet Angriffspunkte für Funktionsstörungen. Wollen wir den Übergewichtigen, Fett- und Magersüchtigen helfen, müssen wir die Funktionszusammenhänge verstehen. Da gibt es das von den Fettzellen gebildete Hormon *Leptin*, welches das Gehirn einerseits über Fettreserven und deren Auf- und Abbau informiert und andererseits durch Einflußnahme auf die Ausschüttung des *Neuropeptid-Y* an der Regelung der Appetitsysteme beteiligt ist. Der Neurotransmitter *Serotonin* wird bei der Verdauung von kohlenhydratreicher eiweißhaltiger Kost produziert. Serotonin hat zwei Wirkungen: Drosselung der weiteren Aufnahme von Kohlenhydraten und Anhebung der Stimmung. Probleme treten auf, wenn der Leptin/Neuropeptid-Y Mechanismus oder die Serotonin-Drossel gestört ist. Hier liegen mögliche Angriffspunkte für neu zu entwickelnde Pharmaka, die weitgehend frei von Nebenwirkungen sind. Denn bei genetisch bedingten Eßstörungen reichen Verhaltenstherapien allein meistens nicht aus.

Bei allen tickt die gleiche Uhr

Alle brauchen den Wechsel von Aktivitäts- und Ruhephasen, egal ob Schimmelpilz, Schnecke, Fliege, Maus oder Mensch. Auch hier hat sich in der Evolution offenbar auf Anhieb ein einfaches effizientes Funktionsprinzip herausgebildet, das nicht wesentlich verbessert zu werden brauchte und daher in der Stammesgeschichte

vielleicht konserviert worden ist. Verantwortlich ist ein Gen. Solange es angeschaltet ist, steuert es die Synthese eines Proteins; das anfallende Protein schaltet das Gen ab. Ist das Protein verbraucht, wird das Gen wieder angeschaltet, usw. Aufbau und Abbau des Proteins dauern jeweils ca. 12 Stunden (vgl. Kapitel 5.7).

Dieser *zirkadiane Rhythmus* läuft in spezialisierten Uhr-Zellen ab. Er wird durch Lichtsinneszellen mit dem Hell/Dunkel-Rhythmus synchronisiert. Bei Säugern synchronisieren die Augen die im Gehirn liegende innere Uhr. Sie veranlaßt die Zirbeldrüse, nachts das schlaffördernde Hormon *Melatonin* zu produzieren. So besteht ein Uhrwerk, das alle Körperprozesse im rhythmischen Gleichtakt hält. Daraus ergeben sich verschiedene Fragen: Welche Probleme treten bei Schichtarbeitern auf? Welche Nebenwirkungen sind von Melatonin als Medikament zu erwarten? Wie wirkt sich Schlafentzug aus? Warum sind Schlaftabletten so problematisch? Wie schlafen Zugvögel, die tagelang non-stop fliegen, oder Delphine, die zum Luftholen nachts auftauchen müssen? Was versteht man unter *Winterdepression*?

Wie künstlich ist künstliche Intelligenz?

«Künstliche Intelligenz» hat etwas Unheimliches an sich, das leicht entmystifiziert werden kann, wenn man weiß, wie sie zustande kommt. Unter *klassischer künstlicher Intelligenz* (KI) versteht man die Speicherung von Expertenwissen (menschlicher Experten), das in einem Computer abrufbar für verschiedene Diagnosezwecke genutzt werden kann. Ein solches Expertensystem kann voraussetzungsgemäß nicht mehr wissen als Menschen. Es handelt sich gewissermaßen um ein komfortables, nach Kriterien abfragbares elektronisches Fachlexikon.

Die *moderne KI* geht von einem anderen Konzept aus, das nämlich den Bau und die Funktion von Nervennetzen berücksichtigt. Das Wissen wird hier nicht durch «wenn-dann»-Regeln oder Symbole repräsentiert, sondern durch veränderbare Verknüpfungen zwischen Neuronen. Bei *künstlichen neuronalen Netzen* bestehen die künstlichen Neurone aus Rechnerbausteinen. Man kann solche Netze mit Hilfe einer

Lernvorschrift (Algorithmus) trainieren und dann zum Beispiel für Zwecke der Mustererkennung (Fingerabdrücke) technisch nutzen. Jedem einzelnen Neuron für sich würde man Wissen kaum zusprechen. Wissen kann sich jedoch aus der Verknüpfung mehrerer Neurone ergeben. Dabei entspricht die Funktion nicht etwa der Summe der Teilfunktionen der Neurone. Durch die Vernetzung entsteht funktionell wesentlich mehr. Das hat mit Intelligenz eigentlich relativ wenig zu tun. Auch beim *genetischen Programmieren*, ein Verfahren, in dem bestimmte Eigenschaften nach den Regeln der Evolution optimiert werden, entsteht keine Intelligenz im Sinne von Abstraktion, Generalisation und Transposition für vorausschauendes Denken.

KI ist für verschiedene Einsatzgebiete äußerst effektiv und zuverlässig. Verglichen mit den Funktionen eines Gehirns ist KI allerdings relativ primitiv. Das macht ihren Stellenwert nicht streitig, denn es gibt wichtige Einsatzbereiche, in denen sie das menschliche Gehirn an Geschwindigkeit und Präzision weit übertrifft. Demgegenüber ist das Gehirn – besser noch das Zusammenarbeiten der Gehirne – zu intelligenten Leistungen fähig, die KI nicht annähernd erreichen kann, – und vielleicht auch gar nicht erreichen sollte.

Die «Artificial-Life» Forschung, bei der interagierende Roboter in künstlichen Ökosystemen nach evolutionären Prinzipien bestimmte Verhaltensstrategien entfalten, steht am Anfang. Wohin sie sich entwickeln wird, ist noch nicht abzusehen.

1.2 Methoden der Neurobiologie

Grundlagenforschung

Umfassende Antworten auf die Frage nach den neurobiologischen Grundlagen des Verhaltens von Tieren, aus dem sich Vergleiche zum Menschen ziehen lassen, erfordern den Einsatz verschiedener Untersuchungstechniken. Diese stammen unter anderem aus der

- *Elektrophysiologie*: Ableitungen der Aktionspotentiale von einzelnen Neuronen – oder der Summenpotentiale von Neuronenpopulationen – mit Hilfe von Mikroelektroden; elektrische Hirnstimulation
- *Immunzytochemie*: Markierungen von Neuronen; Ausschaltungen bestimmter Neurone mit Hilfe von Antikörpern
- *Neuropharmakologie*: Analyse von Neurotransmitter-Rezeptorbindungen; Test von Agonisten und Antagonisten
- *Neurogenetik*: Molekularbiologische Untersuchungen an Mutanten
- *Zellkulturen*: Aufklärung von Entwicklungs- und Wachstumsprozessen
- *Brain Slices*: Neuropharmakologische Studien an Hirnschnitten im Nährmedium
- *Neuroanatomie*: Zelfärbungen und Faserverlauf-Markierungen
- *Bildgebende Verfahren*: Regionale Kartierung der Hirnaktivität aufgrund des Energiestoffwechsels

Zur Klärung eines Wirkungsgefüges tragen die Ergebnisse, die mit verschiedenen Methoden gewonnen werden, mosaikartig bei. Bestimmte Techniken setzen langjährige Erfahrungen voraus. Daher hat sich gerade auf dem Gebiet der Neurobiologie die Zusammenarbeit in Arbeits- und Forschergruppen als sehr fruchtbar erwiesen.

Bedeutende Fortschritte sind heute in der Neurogenetik zu verzeichnen. Taufeliegen (*Drosophila melanogaster*) und Mäuse bilden ideale Objekte für molekular-genetische Analysen über die Arbeitsweise von Proteinen und Enzymen. Der Vorteil besteht darin, daß eine Vielzahl von Mutanten verfügbar ist, die darüber Auskunft geben, welche Gene verschiedene Prozesse beeinflussen. Man kann den Code solcher Gene sequenzieren und die Genprodukte analysieren. Es gibt Techniken, die die Wirkung (Expression) bestimmter Gene verstärken oder (in «Knock-out»-Mutanten) ausschalten.

Zukunftsweisend ist die Nanostrukturtechnik, die es erlaubt, Maschinen aus atomaren bzw. molekularen Bauelementen zu konstruieren. Denkbar sind Nanoroboter, die gezielt durch den Organismus wandern und krankhaftes Gewebe reparieren oder gefährliches zerstören. Man hat zum Beispiel herausgefunden, daß sich bei mikrotubulären Proteinen die Veränderungen eines Moleküls auf benachbarte Moleküle übertragen, so daß auf diese Weise Signale durch das tubuläre Netzwerk geleitet werden können. Vielleicht lassen sich einmal mit Hilfe einer «Nano-Faseroptik» neurofibrilläre Störungen

- *Verhaltensbiologie*: Labyrinth-Lernen; Messungen von Verhaltensreaktionen auf definierte Stimuli; etc.

gen in Geweben von Alzheimer-Patienten aufspüren und beheben.

Studien am Menschen

Wichtige Kenntnisse über die Hirnfunktionen des Menschen beruhen auf Untersuchungen von Patienten, die an gestörten Hirnfunktionen leiden (darunter Schlaganfallgeschädigte, Epileptiker, Unfallopfer). Die Veränderungen in der Wahrnehmung und im Verhalten geben Hinweise über die Funktion des betroffenen Hirngebiets.

Vor neurochirurgischen Eingriffen ist es unabdingbar, Tests durchzuführen, mit denen sich die Funktionen von Hirnarealen überprüfen lassen. Hierfür kann es erforderlich sein, Aktionspotentiale einzelner Neurone abzuleiten und Hirnorte zu stimulieren (das Gehirn selbst ist schmerzunempfindlich). Aus der Antwortcharakteristik der Neurone sowie den Berichten und Verhaltensreaktionen des Patienten ergeben sich dann auch wichtige hirnphysiologische Erkenntnisse.

Eine Möglichkeit, die Neuronentätigkeit am unversehrten Schädel zu beeinflussen, liefert die transkraniale Magnetfeldstimulation (TMS). Mit Hilfe eines starken Magnetfeldes – aufgebaut durch eine Induktionsspule – wird Spannung induziert (elektromagnetische Induktion). Die im Hirngewebe resultierenden lokalen Induktionsströme regen Neurone an oder beeinflussen vorübergehend ihre Antworten. Durch kurze hochfrequente Reizung läßt sich die Neuronentätigkeit stören bzw. hemmen.

Elektroenzephalogramm, EEG und Ereignis-korreliertes Potential, EKP

Die älteste und gebräuchlichste Methode zur Aufzeichnung elektrischer Aktivität des Gehirns des Menschen bildet das EEG. Es wird mit Hilfe von relativ großflächigen Elektroden von verschiedenen Orten der Kopfhaut gleichzeitig abgeleitet, verstärkt, gefiltert und computer-gestützten Registriergeräten (Mehrkanalschreiber, Oszilloskop) zugeführt. Im folgenden soll auf diese Technik etwas näher eingegangen werden.

Wie kommt das EEG zustande? Es beruht auf der Neuroarchitektur der Großhirnrinde (Neo-

cortex), die in allen ihren Arealen im Prinzip ähnlich ist. Typische Neurone sind Pyramidenzellen, deren lange Dendriten senkrecht zur Hirnoberfläche ausgerichtet sind, die Dendriten nach außen, die Zellkörper (Soma) nach innen. Die Dendriten nehmen Signale auf, zum Beispiel aus dem Cortex selbst (über kommissurale Axonfasern), vor allem aber aus dem Thalamus des Zwischenhirns (über Thalamus-Axone). An der Kontaktstelle (Synapse) zwischen einem thalamischen Axon und dem Pyramidenzell-Dendriten findet die Erregungsübertragung statt (Abb. 1.1A). Hierzu treten, durch Neurotransmitter vermittelt, Na^+ -Ionen als Ladungsträger in den Zellraum des Dendriten ein. Als Folge entsteht an der Dendritenmembran, die den extra- und intrazellulären Raum trennt, ein Potentialunterschied: Der intrazelluläre wird positiver und der extrazelluläre negativer. Während derselben Zeit sind die Ladungsverhältnisse an der Membran des Pyramidenzell-Somas genau umgekehrt. Auf diese Weise bildet sich zwischen Plus und Minus ein senkrecht zur Hirnoberfläche orientierter Dipol aus. Dabei fließen Ströme vom Soma zum Dendriten im extrazellulären Raum und vom Dendriten zum Soma im Innern des Neurons.

Welche Faktoren tragen zur Verstärkung und zum rhythmischen Verlauf des EEG bei? Zwei Hauptpunkte sind hier zu bedenken: (1) Nicht auf eine Pyramidenzelle kommt es an, sondern auf die gleichzeitige Aktivierung einer ganzen Neuronenpopulation (Ensemble, vgl. Abb. 1.1A); (2) für die Gleichzeitigkeit und den Rhythmus der corticalen Erregung sind vor allem Signale aus dem Thalamus verantwortlich. Was bedingt ihren Rhythmus? Der Erregungsstrom, der bestimmte Thalamusneurone in Richtung Cortex verläßt, regt gleichzeitig auch thalamische Hemmneurone an, die ihn rückwirkend wieder drosseln. Dieser negative Rückkopplungseffekt ist es, der das Auf- und Niederschwingen des Erregungsstroms verursacht. Je stärker die Hemmung, desto ausgeprägter, also synchronisierter ist der Rhythmus, und desto niedriger ist die Frequenz im EEG. Ein Beispiel hierfür ist der Alpha-Rhythmus im entspannten Wachzustand oder der Delta-Rhythmus während des Tiefschlafs (Abb. 1.1B). Bei erhöhter Aufmerksamkeit wird die Hemmung durch retikuläre und präfrontale Aufmerksamkeit-steigernde Systeme gedämpft. Dann ist der Rhythmus kaum

mehr ausgeprägt, das EEG ist desynchronisiert und seine Frequenz entsprechend erhöht; Beispiele: Beta-Rhythmus oder der bei konditionierten Reaktionen auftretende 40 Hz-Gamma-Rhythmus.

Es bietet sich zum Teil der Vergleich mit einer im Windzug rhythmisch schlagenden Tür an, die wegen ihrer Aufhängung dazu neigt, ins Schloß zu fallen: Durch den Windzug [entspricht dem Erregungsstrom] wird die Tür jeweils aufgestoßen; der Widerstand ihrer Drehendenz [entspricht der hemmenden Rückkopplung] läßt sie immer wieder aufs Schloß prallen. Durch Justierung der Scharniere läßt sich der Widerstand aufheben; dann kann der Wind ungehindert passieren. Die betrachteten Thalamusneurone muß man sich demnach als «Pfortner der Aufmerksamkeit» vorstellen. Sie lassen den Neocortex je nach Stärke ihrer hemmenden Rückkopplung entweder wachen, dösen, schlafen oder träumen. Sensorische, motorische und kognitive Informationsverarbeitungen finden im Frequenzverlauf des EEG der verschiedenen Hirnareale ihren Ausdruck («Brain Mapping», vgl. Abb. 1.1 und Farbtafel I, S. 33).

Während das EEG die spontane Hirnaktivität in verschiedenen Phasen ausdrückt, besteht auch die Möglichkeit, Hirnpotentiale als Antwort auf ein zeitlich definiertes Ereignis abzuleiten. Wir sprechen dann von einem Ereigniskorrelierten Potential, EKP. Im einfachsten Falle registriert man die EKP-Antwort auf einen Ton. Da diese ausgelösten, evozierten Potentialamplituden (1–30 Mikrovolt) kleiner als die EEG-Amplituden (10–200 Mikrovolt) sind, muß das im Rauschen enthaltene Signal durch Überlagerung mehrerer Antworten auf dem Wege der Mittelung (Averaging) extrahiert werden. Da alle Antworten zu einem definierten Zeitpunkt (nach dem Tonsignal) ausgelöst werden und somit annähernd zeitgleich auftreten, akzentuieren sie sich in der Auswertung.

Das evozierte EKP zeigt in seinem Amplitudenverlauf verschiedene Komponenten unterschiedlicher Latenzzeiten, wobei alle Potentialänderungen unter 100 ms Informationsverarbeitungen im Hirnstamm und im Zwischenhirn (Thalamuskern, Corpus geniculatum laterale bzw. mediale) und von 10–100 ms solchen Prozessen zugeordnet werden, die zwischen Thalamus und Cortex ablaufen. Die nach ihren Latenzen bezeichneten negativen N100-,

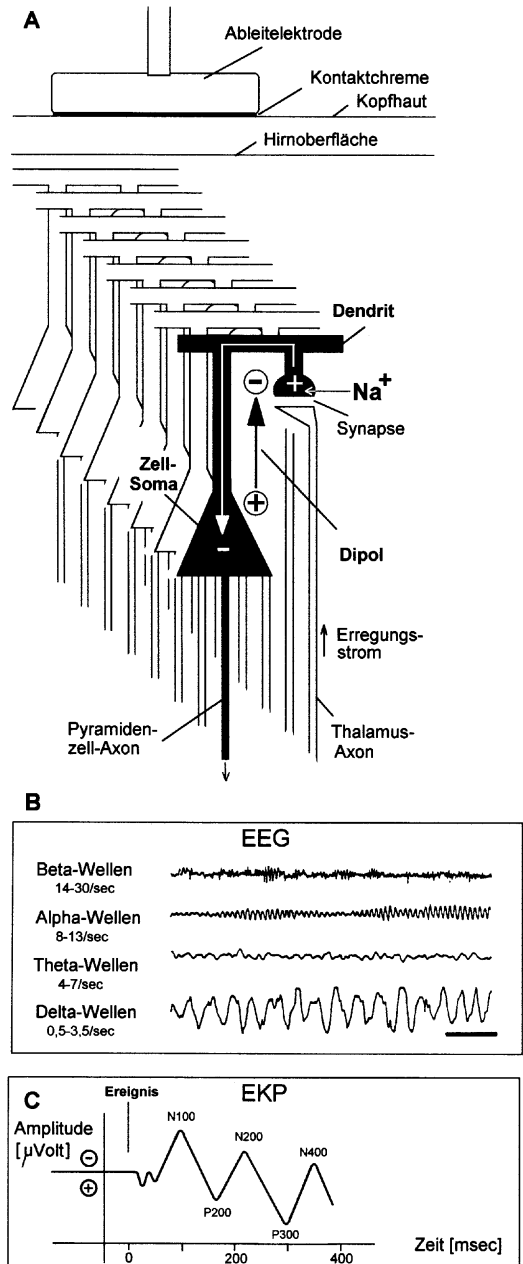


Abb. 1.1.A) Ableitung eines Elektroenzephalogramms von der Kopfhaut des Menschen. Am Beispiel der schwarz hervorgehobenen Pyramidenzelle wird die Dipoleigenschaft skizziert. B) Verschiedene Rhythmus-Typen des EEG; Skalierung: 1 sec. C) Schematische Darstellung eines Ereignis-korrelierten Potentials EKP mit möglichen N- und P-Wellen

N200-, N300-, N400-Wellen und positiven P200-, P300-Wellen der EKP lassen sich verschiedenen sensorischen bzw. kognitiven Informationsverarbeitungen zuordnen (Abb. 1.1C). So ist auf ein Tonsignal hin die N100-Welle im EKP aus dem Bereich des primären sensorischen Cortex davon abhängig, ob dieser Ton von der Versuchsperson beachtet wird. Die N200-Welle tritt verstärkt in Erscheinung, wenn sich die Reizintensität ändert oder in einer Reizfolge ein Glied fehlt. In okzipital abgeleiteten EKPs treten 100–300 ms nach Darbietung eines optischen Objekts bestimmte Amplituden/Zeit-Verläufe auf, die mit Objektkategorien – zum Beispiel *Stuhl* oder *Gesicht* – korreliert sind. Es gibt sogar Komponenten, die für verschiedene Gesichter spezifisch sind.

Die parietal abgeleitete P300-Welle, auch Überraschungs- oder «Nanun»-Welle genannt, zeigt vor allem dann starke Ausprägung, wenn in einem Zusammenhang eine logisch geforderte Erwartung nicht erfüllt wird. Sie ist daher zum Beispiel in der Kriminalistik zur Lügendetektion geeignet. In der Sprachpsychologie sind Wellen mit noch größerer Latenz von Interesse. In temporal/parietal abgeleiteten EKPs ist die N400-Welle überhöht, wenn gesprochene Sätze von der Wortbedeutung her (semantisch) Fehler enthalten, die P600-Welle dagegen, wenn sie grammatisch (syntaktisch) fehlerhaft sind.

Bildgebende Verfahren

Die neuen bildgebenden Untersuchungsverfahren vermitteln völlig neue Einblicke in den Aufbau des menschlichen Gehirns und in seine Arbeitsweise während es denkt, etwas wahr-

nimmt, oder unternimmt. Die verfügbaren Computer-gestützten Techniken beruhen auf der Auswertung verschiedener Prozesse im Gehirn, die sich verändern, wenn Hirnregionen aktiv sind:

- a) Beim Brain-Mapping mit Hilfe der *Elektroenzephalographie* werden Hirnströme von verschiedenen Orten der Kopfoberfläche abgeleitet, aufgezeichnet und Computer-unterstützt analysiert (vgl. Farbtafel I, S. 33). Wie oben beschrieben, repräsentiert das EEG die elektrophysiologische Summen-Aktivität von Cortexneuronen, deren Fortsätze senkrecht zur Cortexoberfläche orientiert sind. Charakteristisch für bestimmte Zustände des Gehirns sind verschiedene Frequenz- und Amplitudenverläufe der Hirnströme (Abb. 1.1B):

< 4 – 8 – 14 – 30 – 40 [Wellen/sec]
delta theta alpha beta gamma

- b) Mit Hilfe der *Magnetenenzephalographie (MEG)* werden parallel zur Cortexoberfläche verlaufende magnetische Felder ausgewertet, die den elektrophysiologischen Bedingungen (Hirnströmen) entsprechend variieren.
- c) Die *¹⁴C-2DG-Autoradiographie* kartiert den regionalen Hirn-Energiestoffwechsel anhand des Verbrauchs in die Blutbahn eingebrachter, radioaktiv markierter ¹⁴C-2-D-Desoxyglukose (¹⁴C-2DG). Diese Substanz wird ebenso wie Glukose von Neuronen aufgenommen, jedoch als ¹⁴C-2DG-6-Phosphat gespeichert. Dann ist die regional angereicherte Radioaktivität ein Maß für die Stoffwechsel-Aktivität.
- d) Die *Positronenemissions-Tomographie (PET)* kartiert die regionale Durchblutungsstärke

Tabelle 1.1: Einsatzgebiete für PET-Analysen. (Nach Fulham and DiChiro 1997)

Radio-Tracer (Rezeptor-Ligand)	Radioisotop Halbwertszeit	Biologischer Parameter/Rezeptor
¹⁵ O-Wasser	¹⁵ O (2 min)	Hirndurchblutungsstärke
[¹⁸ F]fluorodeoxy-glucose (FDG)	¹⁸ F (108 min)	Glukose-Metabolismus
6-[¹⁸ F]fluridopa	s. o.	Präsynaptische Dopa-Aufnahme
[¹¹ C]-Methionin	¹¹ C (20 min)	Aminosäure-Aufnahme
[¹¹ C]-Racloprid	s. o.	Dopamin-D ₂ -Rezeptorbindung
[¹¹ C]-Flumazenil	s. o.	Benzodiazepine im ZNS

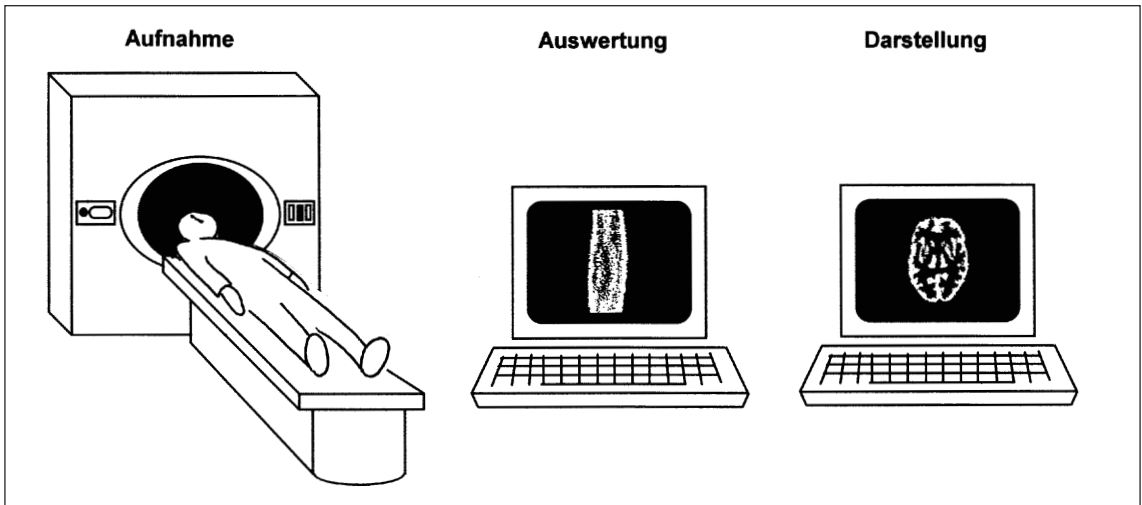


Abb. 1.2. Neuro-Imaging. (Nach Fulham and DiChiro 1997)

des Gehirns mit Hilfe des in die Blutbahn gebrachten Isotops ^{15}O . Die von ihm emittierten Positronen senden bei der Rekombination mit Elektronen des Hirngewebes Energie in Form von Gammastrahlen aus, deren Dichte mit Hilfe von Detektoren aufgezeichnet wird. Je nach verwendetem Radio-Tracer kann PET für unterschiedliche Analyse Zwecke eingesetzt werden (vgl. Abb. 1.2 und Tab. 1.1).

- (e) Die **Kernspinresonanz-Spektrographie** (*nuclear magnetic resonance, NMR*, bzw. *magnetic resonance imaging, MRI*) ermittelt Bindungs- und Strukturverhältnisse von Molekülen. Ausgewertet wird der Kernspin von geladenen Wasserstoffatomen (oder Sauerstoffatomen) unter dem Einfluß eines gepulsten starken Magnetfeldes und dessen Störung durch starke hochfrequente Radioimpulse. Die ausgesandten schwachen hochfrequenten Radiowellen variieren in Abhängigkeit von der Histologie des Gewebes (oder der Durchblutungsstärke bei einem funktionellen fMRI). Sie werden mit Hilfe von Detektoren aufgezeichnet.

Je nach Einsatzgebiet zeigen diese Verfahren Vor- und Nachteile. EEGs erfassen die senkrecht zur Hirnoberfläche verlaufende Komponente

elektrischer Aktivität und haben eine gute zeitliche, jedoch schlechte räumliche Auflösung und Zuordnung. MEGs zeigen bessere lokale Zuordnungen und erfassen funktionell die parallel zur Hirnoberfläche verlaufende Komponente elektrischer Aktivität. Die Aufgabe der Emission Computed Tomography ECT (PET, SPECT und MRI) besteht in der Synthese eines dreidimensionalen Bildes aus einer Serie zweidimensionaler Bildprojektionen unterschiedlicher Aufnahmeebenen. Bei PET liegt die räumliche Auflösung – wie bei MRI – im Millimeterbereich und die zeitliche Auflösung für Bildauswertung bei etwa 50 sec. PET und SPECT (single photon emission computed tomography) unterscheiden sich in der Halbwertszeit ihrer Isotope ^{15}O , ^{18}F , ^{11}C (PET) bzw. ^{133}Xe , ^{201}Tl (SPECT) und in der Detektortechnik. Bezüglich der räumlichen Auflösung sind die jüngsten PET-Entwicklungen SPECT überlegen: 2–3 mm *FWHM* (full-width at half-maximum) und möglicherweise <2 mm in der nächsten PET-Generation. Die ^{14}C -2DG-Technik erlaubt eine relativ feine räumliche Auflösung bis auf Zellebene, jedoch bei sehr schlechter zeitlicher Auflösung. Diese Technik ist für autoradiographische Auswertungen histologischer Schnittpreparate in der tierexperimentellen Hirnforschung geeignet.

Bildgeführte Neurochirurgie

Die Kernspin-Angiotomographie für dreidimensionale Darstellungen des Gefäßsystems zeichnet sich inzwischen durch enorm hohe Verarbeitungsgeschwindigkeit aus. Dieses bildgebende Verfahren erlaubt zum Beispiel Radiologen, Tumore genau zu orten. Neurochirurgen können durch genaues Vermessen von Strukturen Gehirnopoperationen durchspielen und mikrochirurgische Eingriffe vorbereiten. Simulationen einer Operation anhand tomographischer Daten ermöglichen vorausschauendes Operie-

ren. Bei der *Neuronavigation* handelt es sich um bildgeführte Chirurgie mit Hilfe von rechnergesteuerten Mikroskopen.

Parallel zu diesen Verfahren wurde der erste dreidimensionale elektronische Anatomieatlas des menschlichen Kopfes entwickelt, bestehend aus 16 Mio. Volumenelementen. Das Kopfmodell läßt sich am Bildschirm mit Methoden untersuchen, die einer anatomischen Sektion nahekommen. Eine Vision ist das *virtuelle Skalpell* für die medizinische Ausbildung und als Vorbereitung für Operationen.

1.3 Historische Zeittafel der Neuro- und Verhaltensbiologie

384–322 v. Chr., Aristoteles: Für die Sinnesempfindungen und Gefühle wird das Herz verantwortlich gemacht. → **spekulative Herzlehre**
 304–250 v. Chr., Erasistratos: Anatomische Studien lassen vermuten, daß Gehirn und Nerven für Sinnesempfindungen und Bewegungen zuständig sind. → **Grundlagen für eine Hirnlehre**
 129–199, Galenus: Herz- und Hirnlehre werden kombiniert. Spiritus naturales (Naturgeister), Spiritus vitales (Lebensgeister), Spiritus animales (animalische Geister) sollen zwischen Gehirn und Herz vermitteln. → **spekulative Spirituslehre**
 334–430, Augustinus: Den mit Flüssigkeit gefüllten Hirnkammern werden kognitive Funktionen zugewiesen, zum Beispiel für Empfindung, Vorstellungskraft, Urteilsvermögen, Denken, Vernunft, Gedächtnis, Kontrolle der Bewegungen. → **spekulative Kammerlehre**
 1596–1650, R. Descartes: Die Seele hat ihren Sitz im Gehirn. Dort soll sie gleich einem Brunnenmeister Reservoir und Ventile der Hirnkammern steuern. Verhalten wird als Reflexmechanismus gedeutet. Demnach ist eine Reaktion die Reflexion auf einen Reiz, wobei das Gehirn als Reflektor dient. → **mechanistische Reflexlehre**
 1621–1675, T. Willis: Durchtrennungen verschiedener Hirnnerven beeinflussen das Verhalten von Wirbeltieren in bestimmter Weise. → **Ansatz einer Gehirn- und Nervenphysiologie**
 1694–1768, H.S. Reimarus: Die Verhaltensweisen der Tiere werden erstmals unter ökologischen Gesichtspunkten betrachtet. → **Ansatz einer Verhaltensökologie**
 1737–1798, L. Galvani: Nerven und Muskeln bilden Bioelektrizität. 1745–1827, A. Volta: Nerven und Muskeln sind durch bimetalliche Elektrizität (galvanisch) erregbar. 1769–1859, A. von Humboldt: Nerven und Muskeln erzeugen Elektrizität (Bestätigung der Hypothese von Galvani), und

sie antworten auf elektrische Reizung (Bestätigung der Hypothese von Volta). 1818–1896, E. DuBois-Reymond: Nerven leiten Erregungen (Aktionspotentiale); 1821–1894, H. von Helmholtz: Geschwindigkeit der Erregungsleitung in Nerven ist meßbar. → **Gründung der Elektrophysiologie**
 1785–1828, F.J. Gall: Den Schädelregionen und Gesichtsproportionen werden willkürlich verschiedene Fähigkeiten, Charakterzüge und Fertigkeiten zugewiesen. → **spekulative Phrenologie**
 1794–1867, P. Flourens: Hirnausschaltungsexperimente an Tauben weisen darauf hin, daß in den Vorderhirnhemisphären, im Nachhirn und im Kleinhirn funktionelle Zentren für Sensorik, Vegetativum bzw. Motorik liegen. → **Grundlagen der Hirnphysiologie**
 1809–1882, C.R. Darwin: Die Theorie der natürlichen Auslese bildet eine Basis für die Analyse neuraler Funktionen und Verhaltensformen nach evolutionären Gesichtspunkten. → **Gründung der Evolutionsbiologie**
 1818–1903, A. Bain: Kognitive Hirnfunktionen beruhen auf elektrophysiologischen Prozessen. «No nerve current, no mind.» → **Gründung der physiologischen Psychologie**
 1829–1905, I.M. Sechenov: Reflexbögen – aus den drei Komponenten «Rezeptoren, Neuronen, Effektoren» bestehend – sollen allen Verhaltensweisen zugrunde liegen und durch Konditionierung beeinflusst werden können. → **Grundlagen der konditionierten Reflexe**
 1849–1936, I.P. Pawlow: Entdeckung der sensorischen Konditionierung als wichtige Form assoziativen Lernens. → **Gründung der klassischen Konditionierung**
 1838–1891, G.T. Fritsch; 1838–1907, E. Hitzig: Durch lokale galvanische Reizung des motorischen Cortex an Hunden läßt sich Körpermotorik auslösen. 1843–1928, D. Ferrier: Durch faradische Reizung

des motorischen Cortex an Affen ist Körpermotorik ebenfalls auslösbar; erstmals werden in Hirnkarten verschiedenen Reizorten bestimmte Verhaltensreaktionen zugeordnet. 1881–1973 (1945*), W.R. Hess: Durch pulsierende elektrische Reizung des Stammhirns an Katzen lassen sich Komponenten motivierter Verhaltensweisen auslösen.

→ **Gründung der Hirnphysiologie**

1852–1934 (1906*), S. Ramon y Cajal: Histologische Studien des Nervengewebes führen zur Entwicklung der Neuronenlehre: 1) Nervenzellen und ihre Fortsätze gehören zusammen und bilden eine anatomisch-funktionelle Einheit, das Neuron; 2) Nervengewebe besteht aus Neuronen; 3) Neurone stehen durch Kontaktstellen (Synapsen) miteinander in Verbindung. → **Gründung der Neuroanatomie**

1852–1936, C.L. Morgan; 1874–1949, E.L. Thorndike; 1938, B.F. Skinner: Entdeckung der motorischen Konditionierung als wichtige Form assoziativen Lernens. → **Gründung der operanten Konditionierung**

1857–1952 (1932*), C.S. Sherrington: Analyse der Rückenmarksreflexe, der Beuger/Stecker-Antagonistenhemmung und des Muskeltonus. → **Gründung der Reflexphysiologie**

1864–1944, J.J. von Uexküll: Beschreibung zentralnervöser Interaktionen zwischen Tier (Subjekt) und Umwelt (Objekt). → **Konzept des Funktionskreises**

1871–1945, O. Heinroth: Verhaltensweisen, die sich in besonderen Begabungen äußern, bilden ein tragendes Element in der Evolution einer Art.

→ **Konzepte angeborenen Verhaltens**

1871–1945, W.B. Cannon: Es bestehen Wechselwirkungen zwischen Nervensystem, hormonbildenden Drüsen und Verhalten. → **Konzept der Homöostase**

1873–1941, H. Berger: Verschiedene Zustände des Gehirns finden im Verlauf der Hirnströme ihren Ausdruck. → **Gründer der klinischen Elektroenzephalographie**

1886–1982, K. von Frisch; 1903–1989, K. Lorenz; 1907–1988, N. Tinbergen; 1973*: Konzepte über Instinktverhalten, angeborene und durch Erfahrung modifizierte Auslösemechanismen, Schlüsselreize, Verhaltensmotivationen, Prägung und Lernen. → **Gründung der vergleichenden Verhaltensforschung (Ethologie)**

1890–1958, K.S. Lashley: Hirnausschaltungsversuche an Ratten zeigen, daß Gedächtnisfunktionen über das Gehirn weit verteilt sein können.

→ **Neurophysiologische Grundlagen für die Lernpsychologie**

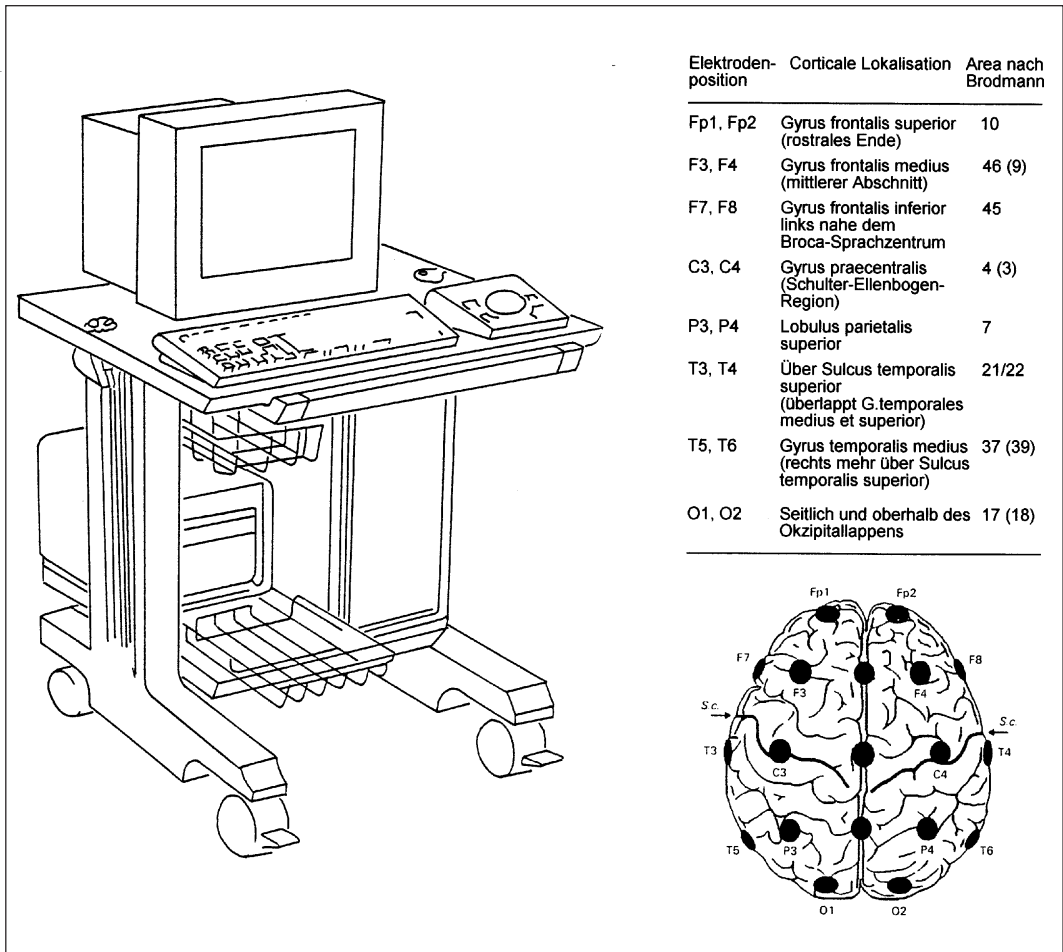
1908–1962, E. v. Holst: Elektrische Hirnreizungen am Haushuhn vermitteln Einblicke in das Wirkungsgefüge der Triebe; Entdeckung von hierarchischen und demokratischen Koordinationsprinzipien bei lokomotorischen Bewegungsabläufen; Formulierung des Reafferenzprinzips (mit H. Mittelstaedt). → **Gründung der Verhaltensphysiologie**

1903–1997, J.C. Eccles; A.L. Hodgkin; A.F. Huxley; 1963*: Die physiko-chemischen Prozesse an Zellmembranen und die Interaktionen zwischen Neuronen sowie zwischen Neuronen und Muskelzellen werden aufgeklärt. → **Gründung der Neurophysiologie**

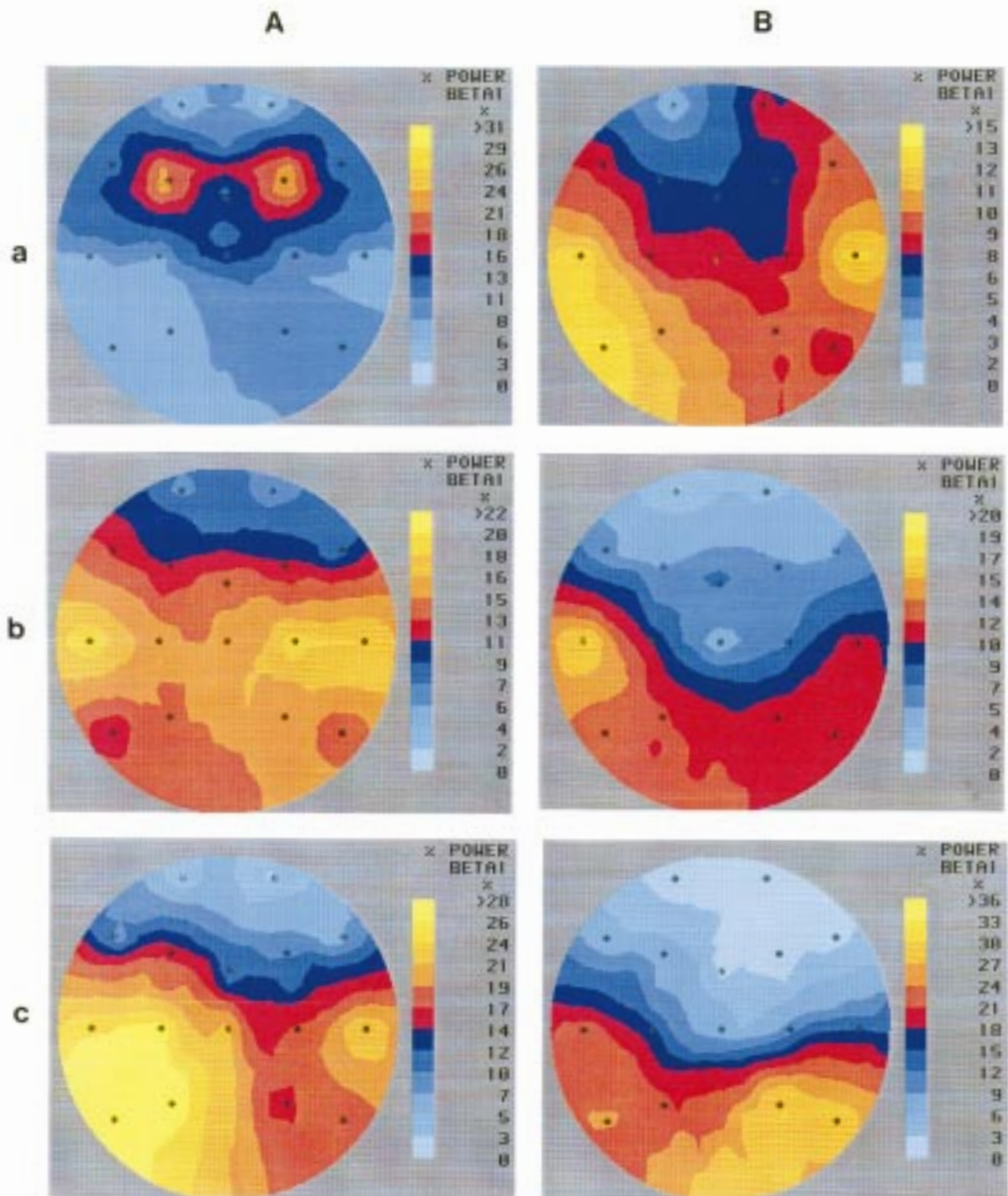
1913–1994 (1981*), R.W. Sperry: Nach Sehnervdurchtrennung bei Amphibien und Fischen regenerieren die Fasern, geleitet durch chemische Codes unter genetischer Kontrolle. Verhaltensstudien an Katzen, Affen und Menschen, nach Durchtrennung des beide Gehirnhälften verbindenden Balkens («Split-Brain»-Methode), weisen erstmals auf die Funktion dieser Kommissur hin. → **Entdeckung der Wiederherstellung neuraler Funktion durch Regeneration**

1938–1994, W. Heiligenberg: Aufklärung der neurobiologischen Grundlagen des Verhaltens schwach-elektrischer Fische. → **Grundlagen der Neuroethologie**

* kennzeichnet das Jahr der Nobelpreisverleihung



Farbtafel I: Beispiel für bildgebende EEG-Ableitverfahren mit Computer-gestützter Technik der Fa. Oxford-Instruments Ltd. Graphik, rechts oben: Topographischer Bezug der Ableitpunkte zur Cortexoberfläche (nach Homan et al. 1987); unten: Aufsicht auf den cerebralen Cortex. Die Farbtafeln zeigen den prozentualen Anteil der Beta(1)-Wellen aus zwei Versuchsserien, in denen dem Probanden motorische (A) und sensorische (B) Aufgaben gestellt wurden. A) Der Proband sitzt entspannt im Dunkeln. Die Beta-Aktivität beschränkt sich in beiden Hirnhälften auf relativ kleine Bereiche des Frontallappens (Area 46) [Tafel Aa]. Er wird jetzt aufgefordert, mit gefalteten Händen die Daumen umeinander zu drehen; die maximale Beta-Aktivität verlagert sich in Bereiche des motorischen Cortex (Area 4) und des somatosensorischen Cortex (Area 3) [Tafel Ab]. Der Proband wird dann gebeten, die Bewegung einzustellen und die gleichen Bewegungen in Gedanken durchzuführen; daraufhin tritt ein ähnliches EEG-Muster auf mit deutlichen Spitzenaktivitäten im linken motorischen, temporalen und parietalen Cortex [Tafel Ac]. B) Dem Probanden wird ein Bild gezeigt. In der Lokalisations-Aufgabe soll er feststellen, ob das Bild im Rahmen zentriert ist; die Beta-Aktivität umfaßt weite Bereiche des okzipitalen, parietalen, temporalen und frontalen Cortex [Tafel Ba]. Daraufhin soll er in der Identifikations-Aufgabe feststellen, was er auf dem Bild erkennt; die Beta-Aktivität verlagert sich zum temporalen und okzipitalen Pol [Tafel Bb]. Nachdem das Bild entfernt worden ist, wird der Proband aufgefordert, sich an Einzelheiten des Bildes zu erinnern und sie sich genau vorzustellen; das Aktivitätsmuster tritt wieder auf mit etwas erhöhter Beta-Aktivität, vor allem in den rechten okzipitalen Sehzentren [Tafel Bc]. (Die Untersuchungen wurden von Frau Dr. Evelyn Schürg-Pfeiffer in der Abteilung Neurobiologie der Universität Kassel durchgeführt. Reproduktion der Farbtafeln mit freundlicher Unterstützung der Fa. Oxford-Instruments Ltd.). Näheres zur Thematik siehe S. 27, 110, 200.



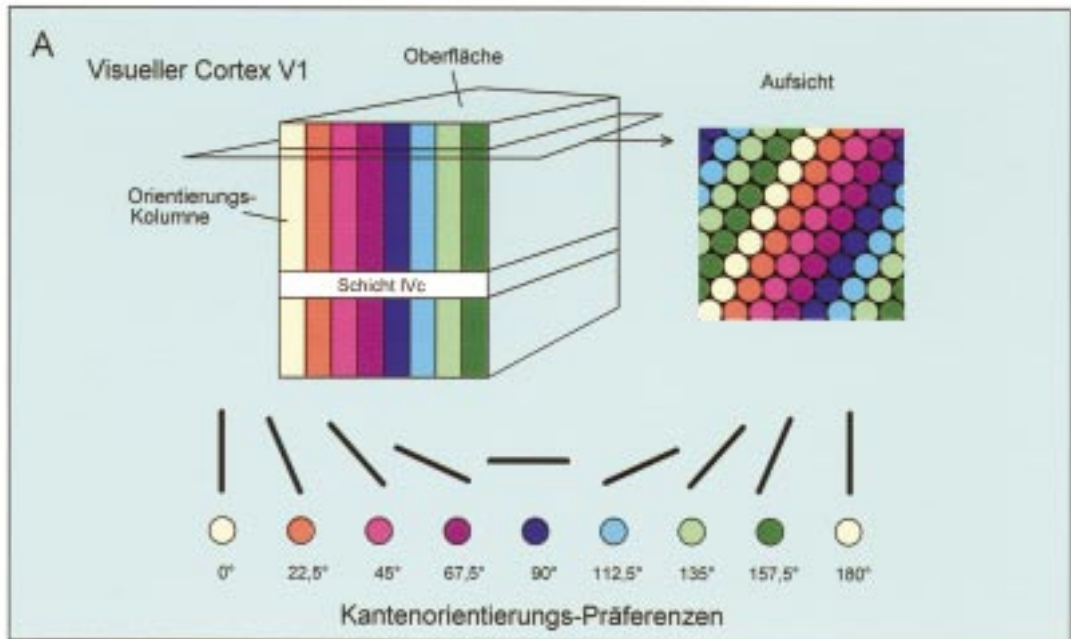
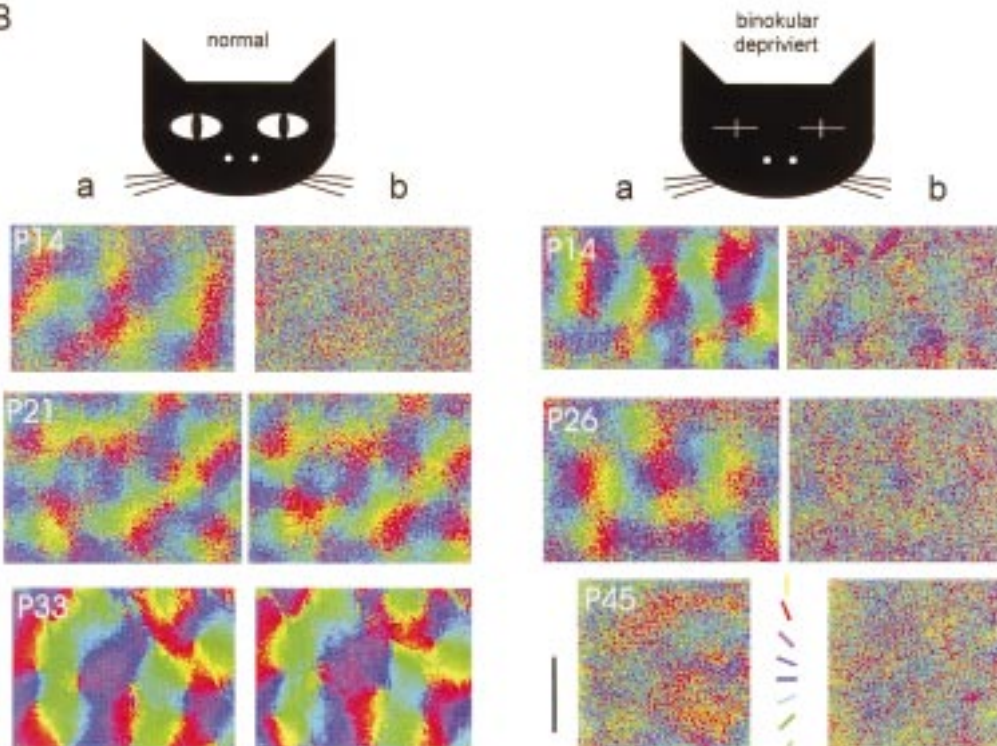
1.4 Literatur

- Akert K. (1981) (ed.) Biological order and brain organization. Selected Works of W.R. Hess. Springer, Berlin
- Baerends G.P. (1976) The functional organization of behaviour. *Anim. Behav.* 24, 726–737
- Barinaga M. (1995) Brain researchers speak a common language. *Science* 270, 1437–1438
- Becker J. (1993) (ed.) Behavioral endocrinology. MIT-Press, Cambridge
- Birbaumer N. (1975) Physiologische Psychologie. Springer, Berlin
- Bischof H.-J. (1989) Neuroethologie. Eugen Ulmer, Stuttgart
- Brazier M.A.B. (1984) A history of neurophysiology in the 17th and 18th centuries. From concept to experiment. Raven Press, New York
- Breibach O. (1993) Expeditionen ins Innere des Kopfes. Thieme (Trias), Stuttgart, New York
- Bullock T.H. (1993) How do brains work? Birkhäuser, Boston
- Changeux J.P. (1984) Der neuronale Mensch. Wie die Seele funktioniert – die Entdeckungen der neuen Gehirnforschung. Rowohlt, Hamburg
- Clarke E. und Dewhurst K. (1973) Die Funktionen des Gehirns. Lokalisationstheorien von der Antike bis zur Gegenwart. Moos, München
- Cohen D. (1997) Magnetoencephalography (Neuromagnetism). In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Cohen D., Chiappa K., and Cros D. (1997) Magnetic stimulation of the brain (transcranial). In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Creutzfeldt O.D. (1983) Cortex cerebri. Leistung, strukturelle und funktionelle Organisation der Hirnrinde. Springer, Berlin
- Damasio H. and Damasio A.R. (1989) Lesion analysis in neuropsychology. Oxford Univ. Press, New York
- Delcomyn F. (1998) Foundations of neurobiology. Freeman, New York
- Demski L.S. (1984) Evolution of neural systems in vertebrates: functional approaches. *Am. Zool.* 24, 689–833
- Eccles J.C. (1984) Das Gehirn des Menschen. Piper, München
- Eibl-Eibesfeldt I. (1980) Grundriß der vergleichenden Verhaltensforschung. Ethologie. Piper, München
- Ewert J.-P. (1980) Neuroethology. Introduction to the neurophysiological fundamentals of behavior. Springer, Heidelberg
- Ewert J.-P., Capranica R.R., and Ingle D.J. (eds.) (1983) Advances in vertebrate neuroethology. Plenum, New York
- Finger S. (1994) Origins of neuroscience. Oxford Univ. Press, New York
- Fulham M.J. and DiChiro G. (1997) Neuroimaging. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Heiligenberg W. (1991) Neural nets in electric fish. MIT Press, Cambridge MA
- Heiligenberg W. (1991) Sensory control of behavior in electric fish. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1, 633–637
- Homan R.W., Herman J., and Purdy P. (1987) Cerebral localisation of international 10-20-system electrode placement. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 66, 376–382
- Huber F. and Markl H. (eds.) (1983) Neuroethology and behavioral physiology. Springer, Berlin
- Kandel E.R. and Schwartz J.H. (1991) Principles in neural science. Elsevier North Holland, New York
- Kandel E.R., Schwartz J.H., and Jessel T.M. (1996) Neurowissenschaften. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Kosslyn S.M. and Shin L.M. (1997) Imagery, mental. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Kurstak E. (1993) (ed.) Psychiatry and biological factors. Plenum, New York
- Lutzenberger W., Elbert T., Rockstroh B., and Birbaumer N. (1985) Das EEG. Springer, Berlin
- Neumann, G.H. und Scharf, K.-H. (1994) Verhaltensbiologie in Forschung und Unterricht. Aulis Deubner, Köln
- Nieuwenhuys R., Voogd J., and van Huijzen C. (1991) Das Zentralnervensystem des Menschen. Springer, Berlin
- Nieuwenhuys R., ten Donkelaar H.J., and Nicholson C. (1997) The central nervous system of vertebrates, Vol. I–III. Springer, Berlin
- Northcutt R.G. (1997) Evolution of vertebrate brains. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Pawlik K. (1994) Psychology in Europe: origins and development of psychology in German speaking countries. *Int. J. Psychol.* 29, 677–694
- Pawlik K. (1996) Psychology and the global commons: perspectives of international psychology. *Amer. Psychologist* 51, 488–495
- Piccolino M. (1997) Luigi Galvani and animal electricity: two centuries after the foundation of electrophysiology. *Trends Neurosci.* 20, 442–448
- Ploog D. (1993) Psychopathologische Prozesse in neuroethologischer Sicht. In: R. Schüttler (ed.) Organische Psychosyndrome. Springer, Berlin
- Ploog D. und Meier, H. (1997) (eds.) Der Mensch und sein Gehirn. Piper, München
- Pöppe C. (1997) Medizinische Bildverarbeitung. *Spektrum Wiss.* 6/97, 102–124
- Posner M.I. und Raichle M.E. (1996) Bilder des Geistes. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Prichard J.W. (1997) Magnetic resonance spectroscopy of the brain. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Reivich M. (1997) Positron emission tomography. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Rockstroh B., Elbert T., Birbaumer N., and Lutzenberger W. (1989) Slow brain potentials and behavior. Urban & Schwarzenberg, Baltimore
- Savoy R.L. (1977) Functional magnetic resonance imaging (fMRI). In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.)

- Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Shepherd G. M. (1993) Neurobiologie. Springer, Berlin
- Shepherd G. M. (1997) The neuron doctrine. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Singer W. (ed.) (1994) Gehirn und Bewußtsein. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Skinner B. F. (1938) The behavior of organisms. Appleton-Century-Crofts, New York
- Sokoloff L. (1981) The deoxyglucose method: theory and practice. *Eur. Neurol.* 20, 137–145
- Sokoloff L. (1997) Mapping cerebral functional activity with radioactive deoxyglucose. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Tinbergen N. (1951) Instinktlehre. Vergleichende Erforschung angeborenen Verhaltens. Parey, Berlin
- Tinbergen N. (1994) Aus der Geschichte der Verhaltensbiologie – Ethologie. In: G. H. Neumann und K.-H. Scharf (Hrsg.) Verhaltensbiologie in Forschung und Unterricht. Aulis Deubner, Köln
- Villringer A. and Chance B. (1997) Non-invasive optical spectroscopy and imaging of human brain function. *Trends Neurosci.* 20, 435–442
- Wagner H. N. (1997) PET and SPECT imaging. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Walsh K. W. (1991) Understanding brain damage. Churchill Livingstone, London

Farbtafel II: Einfluß visueller Erfahrung auf die Entwicklung von Orientierungs-Kolumnen im visuellen Cortex der Katze; vgl. hierzu Abb. 3.17. **A)** Links: Schema eines Gewebeblocks aus Areal V1; die Farben kennzeichnen die corticalen Orientierungs-Kolumnen, deren Neurone auf Streifen bestimmter Orientierung antworten. Rechts: Schematische Aufsicht auf verschiedene Orientierungs-Kolumnen. In dieser Darstellung sind die tatsächlichen Verhältnisse insofern stark vereinfacht, als sich die Verteilungsmuster der Orientierungsspezifität in Wirklichkeit unregelmäßig durchdringen. Dabei entsteht eher ein Flecken- als ein Streifenmuster; s. unten Abb. B normal, P33. **B)** Originalauswertungen der farbcodierten orientierungsspezifischen Antworten aus einer Cortexhälfte bezogen auf Eingänge des gegenüberliegenden (a) bzw. gleichseitigen (b) Auges. (Aus: Crair et al. 1998, mit freundlicher Genehmigung von M.P. Stryker; Zitat s. S. 79). Im Vergleich zwischen normal und visuell depriviert aufgezogenen Katzen fällt auf, daß sich Deprivation auf das neuronale Antwortmuster auswirkt. Bei *normal* aufwachsenden Katzen ist die Orientierungsdetektion der corticalen Neurone 14 Tage nach der Geburt (P14) für (a) selektiver und strukturierter als für (b); nach drei Wochen (P21) haben sich die Kolumnen für (b) funktionell angeglichen, und nach etwa einem Monat (P33) kristallisiert sich die entgültige Karte der Orientierungs-Kolumnen heraus. Bei *binokular deprivierten* Katzen, die unter visuellem Erfahrungsentzug aufwuchsen, ist die Orientierungsdetektion 14 Tage nach der Geburt (P14) ähnlich wie bei normal aufwachsenden Katzen; nach 3–4 Wochen (P26) bleibt jedoch die Ansprechbarkeit für (a) und (b) unverändert; nach 1 1/2 Monaten (P45) verschlechtert sich die Selektivität erheblich. Daraus wird deutlich, daß visuelle Erfahrung in der sensiblen Phase 3–4 Wochen nach der Geburt entscheidenden Einfluß auf die funktionelle Ausprägung des primären visuellen Cortex hat. Skalierung: 1 mm. Näheres zur Thematik siehe S. 74–76 und 102.

Farbtafel II:

**B**

Kapitel 2:

Phylogenese und Ontogenese: Was Menschen und Tiere verbindet

2.1 Prinzipien der Evolution

Verwandschaftsbeziehungen

Charles Darwin schreibt 1871 in seinem Buch über «Die Abstammung des Menschen und die geschlechtliche Zuchtwahl»:

«Wir stellen also fest, daß alle die Gefühle und Eingebungen die verschiedenen Emotionen und Begabungen, die Zuwendung, die Erinnerung, Aufmerksamkeit, Neugier, Nachahmung, Verstand usw., deren der Mensch sich rühmt, ansatzweise oder bisweilen schon recht weit entwickelt auch bei den niedriger stehenden Tieren auftreten können.»

Nach Darwin sind alle Organismen miteinander verwandt. Die Bau- und Funktionspläne sind ihren Bedürfnissen und den Zwängen ihrer Umgebungen gegenüber angepaßt (Abb. 2.1). Evolution ist gekennzeichnet durch parallele Linien gemeinsamer Vorfahren über Jahrtausenden, in denen sich einige Linien vorteilhaft differenziert haben, andere in der Entwicklung stehen geblieben und wiederum andere ausgestorben sind. Bei den primitiv gebliebenen Formen war der Selektionsdruck schwach, bei den abgeleiteten Formen war er stark. Vergleicht man die Merkmale und Eigenschaften der Gehirne rezenter Arten, so stellt sich die Frage nach der *Homologie* (Abstammung aus einer gemeinsamen Stammesgeschichte) und nach der *Analogie* (Ähnlichkeiten aufgrund gleicher Anpassungszwänge).

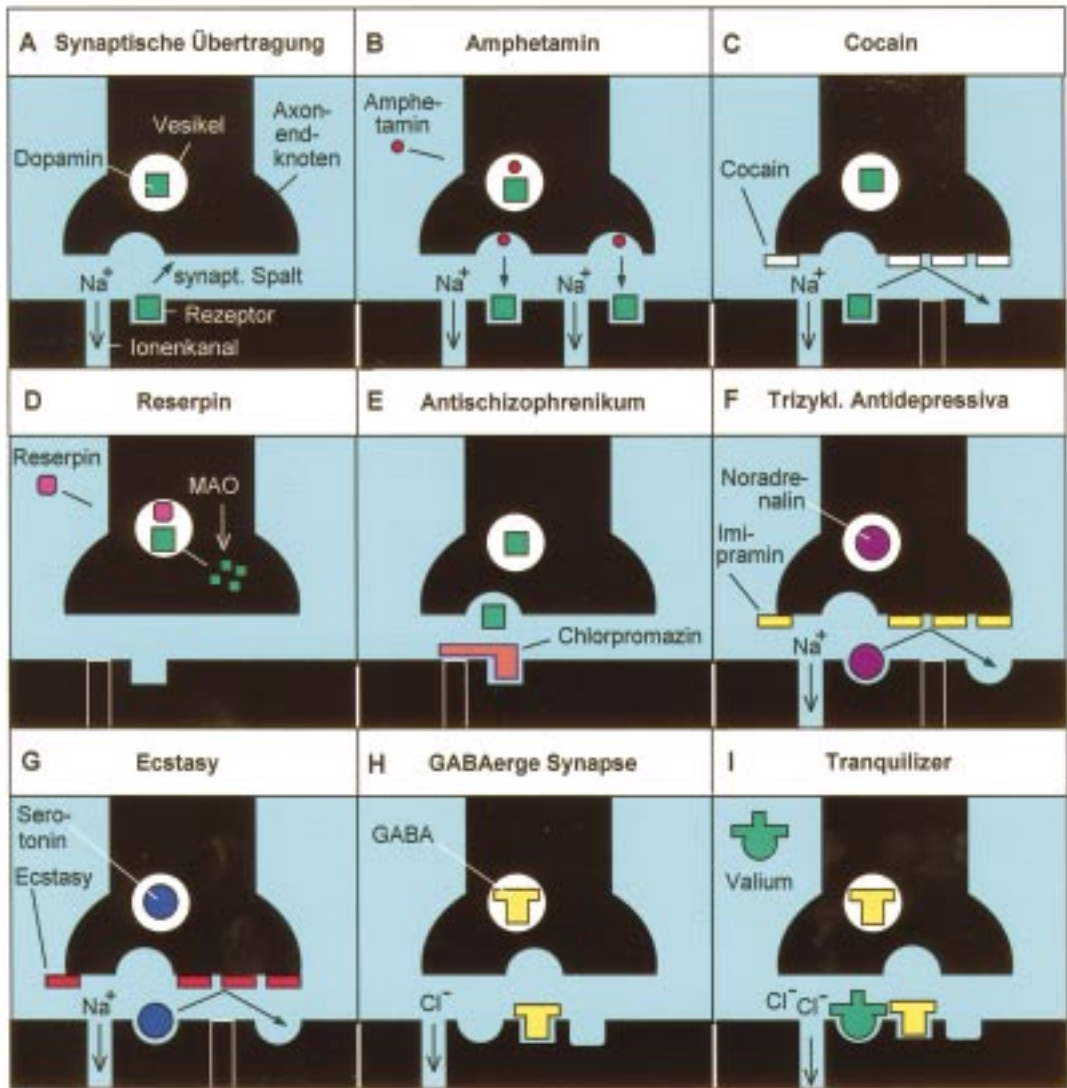
Die Evolution des Menschen begann mit dem aufrechten Gang und der Differenzierung spezieller Areale der Großhirnrinde im Zusammenhang mit Sozialverhalten, manueller Geschicklichkeit, Werkzeugherstellung, Werkzeuggebrauch, Jagdtechnik und Sprache.

Die Verwandschaftsbeziehungen zwischen Menschen und Tieren lassen sich biochemisch

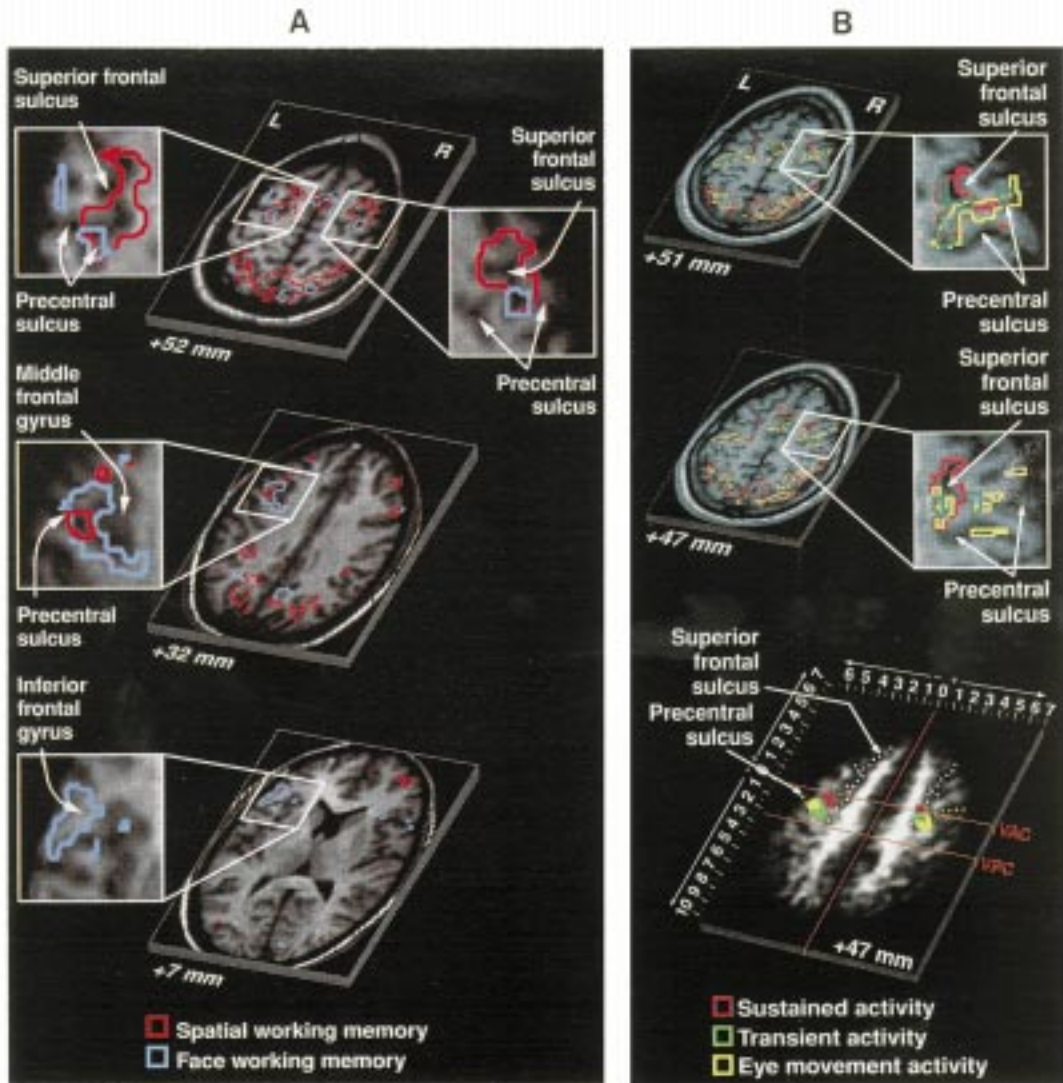
nachweisen. Die Frage, wann sich zwei Arten von einem gemeinsamen Vorfahren getrennt weiterentwickelt haben, kann zum Beispiel aus dem Maß der Aminosäuresequenzabweichung des Hämoglobins beantwortet werden. Säuger und Reptilien trennten sich von einem reptilienartigen Vorfahren vor etwa 200 Mio. Jahren. Der gemeinsame Vorfahre von Menschen und Menschenaffen lebte vor 5 bis 8 Mio. Jahren, der gemeinsame Vorfahre der heutigen Menschen *Homo sapiens* und des «Neanderthalers» *H. neanderthalensis* vor etwa 600 000 Jahren. Der stammesgeschichtliche Verwandtschaftsgrad läßt sich durch Vergleiche der Basensequenz der Chromosomen- oder Mitochondrien-DNA prüfen. Demnach stimmen Mensch und Menschenaffe zwar in ihrem Genbestand zu 98,4 Prozent überein; gemeinsame Eigenschaften teilen sie jedoch nicht in diesem Maße.

Natürliche Selektion und Fitness

Unter *Neodarwinismus* versteht man die Weiterentwicklung der darwinistischen Abstammungslehre (Deszendenztheorie), wonach die natürliche Auslese (Selektion) für die Evolution entscheidend ist. *Natürliche Selektion* setzt genetische Vielfalt einer Population voraus. Diese Vielfalt entsteht zufällig durch Rekombination der Gene (sexuelle Fortpflanzung), durch Chromosomenmutation und durch Genmutation. In dieser Vielfalt haben jene Individuen Vorteile, die an ihre Umwelt (Biotop) am besten angepaßt sind, bessere Überlebenschancen besitzen und eine hohe Vermehrungsrate (Fitness) aufweisen. *Fitness* kennzeichnet die Fähigkeit genetischen Materials, sich in der Evolution zu behaupten. Dazu gehören optimale Paarungs-, Ernährungs- und Verteidigungsstrategien. Die



Farbtafel III: Wirkungsweise von Drogen und Neuropharmaka. **A)** Synaptische Übertragung durch Dopamin als Neurotransmitter. Die G-Protein vermittelte Signaltransduktion ist hier nicht dargestellt (s. Abb. 9.1B). **B)** Amphetamin dringt in die dopaminergen Vesikel ein und erhöht dadurch den Dopaminausstoß in den synaptischen Spalt. **C)** Cocain erhöht die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt durch Hinderung der Rückaufnahme von Dopamin in den Axonendknoten. **D)** Reserpin schlüpft in die monoaminergen Vesikel und stößt den Neurotransmitter in das Zytoplasma des Axonendknotens, wo er durch Monoaminoxidase (MAO) abgebaut wird. **E)** Das Antischizophrenikum Chlorpromazin blockiert und inaktiviert Dopamin-Rezeptoren. **F)** Das Antidepressivum Imipramin hindert die Rückaufnahme von Noradrenalin in den Axonendknoten und erhöht dadurch die Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt. **G)** Ecstasy hindert die Rückaufnahme von Serotonin in den Axonendknoten und erhöht dadurch die Serotonin-Konzentration im synaptischen Spalt. **H)** Hemmende Synapse vermittelt durch den Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure GABA. **I)** Verstärkung der Hemmung an der GABAergen Synapse (H) durch Kooperation von Benzodiazepin (Valium) mit GABA. Näheres zur Thematik siehe S. 159–161 und 165–171.



Farbtafel IV: Die Arbeitsgedächtnisse für das räumliche Zuordnen von Objekten und für das Behalten von Gesichtern sind beim Menschen in verschiedenen Bereichen des präfrontalen Cortex ausgebildet. Dies ergaben Analysen mit Hilfe des funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRI). In den Tests wurde jeweils ein Gesicht dreimal nacheinander in 9 sec-Intervallen auf verschiedenen Stellen eines Bildschirms 2 sec lang gezeigt (Dreier-Set); nach 6 sec erschien 3 sec lang ein Testbild. Die Versuchsperson (VP) durfte während der Pausen ihre Augen nicht schweifen lassen. Im *Lokalisations-Gedächtnistest* sollte Vp den Gesichtstyp ignorieren und nur angeben, ob der Ort des Gesichts auf dem Testbild mit einem Bild des Dreier-Set übereinstimmt. Im *Gesichter-Gedächtnistest* sollte Vp den Ort auf dem Testbild ignorieren und angeben, ob das Gesicht des Testbildes mit einem Bild des Dreier-Set identisch ist. In einem Kontrolltest wurden aus Gesichtsteilen zufällig zusammengesetzte, nicht unterscheidbare Muster geboten. A) Bei der MRI-Auswertung zeigte der superiore frontale Sulcus des frontalen Cortex beidseitig stärkere Daueraktivität für das Lokalisationsgedächtnis (rote Linien) als für das Gesichtergedächtnis (blaue Linien). Demgegenüber zeigte sich im mittleren frontalen Gyrus links stärkere Daueraktivität für das Gesichtergedächtnis; dies war besonders deutlich im inferioren frontalen Gyrus. B) In Kontroll-Auswertungen wurde deutlich, daß die für die Arbeitsgedächtnisse zuständigen Bereiche (rot) oberhalb und hinter der Brodmann-Area 46 liegen. Diese Orte sind nicht identisch mit jenen für Augen-Blickwendungen (gelb). (Aus: Courtney et al. 1998, mit freundlicher Genehmigung von L. G. Ungerleider; Zitat s. S. 240). Näheres zur Thematik siehe S. 103–109, 218 und 219.

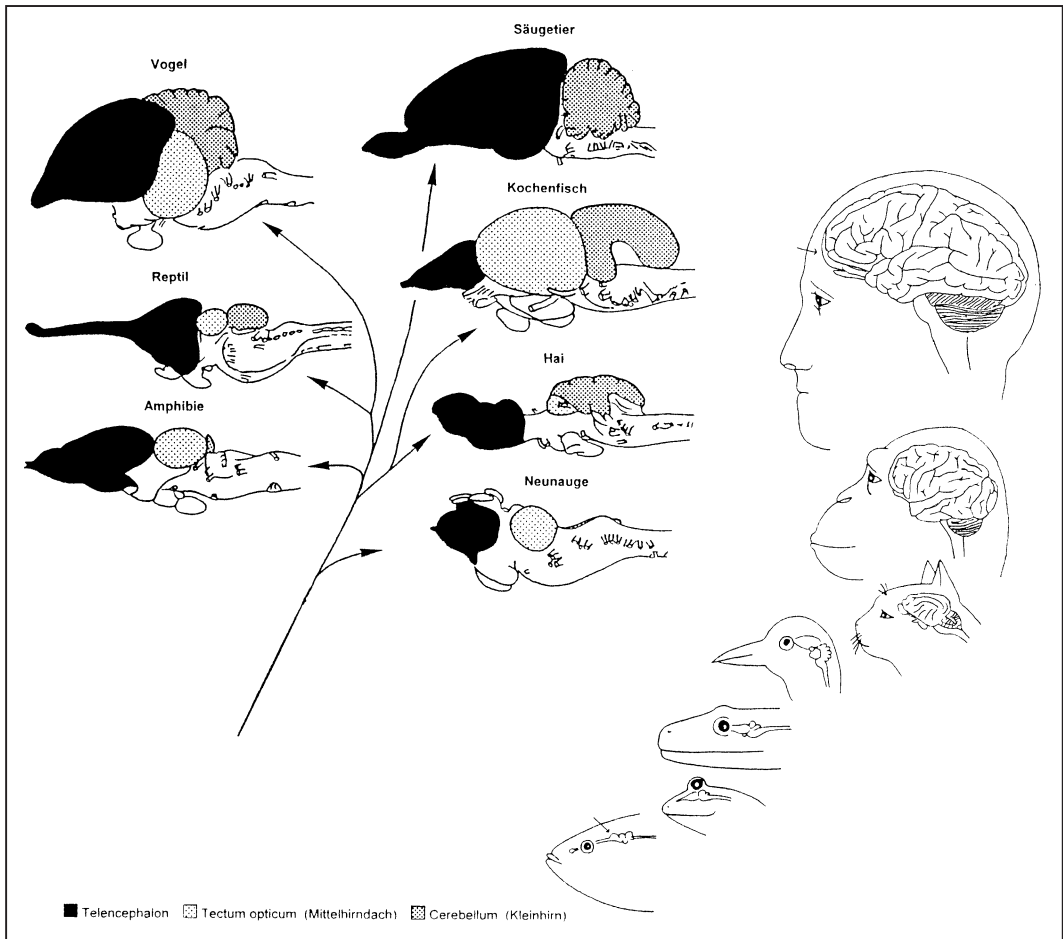


Abb. 2.1 Evolution des Gehirns der Wirbeltiere: Verschiedene Differenzierungen eines gemeinsamen Grundbauplans (vgl. auch Abb. 2.5 und 2.14). Im Stammbaum links sind die Gehirne zur Beurteilung der Proportionen einiger Hirnabschnitte auf einheitliche Größe gebracht. (Modifiziert nach Northcutt and Kaas 1995)

Gesamtfitness eines Individuums hängt jedoch nicht nur von seinem eigenen Fortpflanzungserfolg ab, sondern auch von dem seiner nächsten Verwandten und Nachkommen.

Selektion bewirkt also innerhalb der ungerichteten genetischen Vielfalt eine Ausrichtung in Richtung Anpassung, Optimierung und Ökonomisierung auf der Basis der Erblichkeit phänotypischer Merkmale. Jedes Merkmal ist daher von Genetik und Umwelt co-terminiert.

Beim *neuronalen Darwinismus* stellen Neuronengruppen die Population dar. Der auf sie einwirkende Selektionsdruck führt zur Auslese jener Neuronenschaltungen, deren Informationsverarbeitungen für bestimmte Anforderun-

gen an die Interaktionen mit der Umwelt erfolgreich sind und die größte Fitness für die Art liefern. Hierbei werden die erfolgreichen synaptischen Verbindungen zwischen Neuronen verstärkt. Die miteinander kommunizierenden zweckangepassten Neuronenschaltungen werden durch interagierende Neuronenschaltungen bezüglich ihrer Effizienz kontrolliert und optimiert.

Kosten/Nutzen-Prinzip

Die Nahrungsgrundlage für eine Art kann gesichert sein durch den Aufenthalt in speziellen

Nischen. Unter *ökologischer Nische* versteht man die verhaltensangepaßte Stellung eines Organismus in Bezug zu anderen Organismen und speziellen Umweltbedingungen. Überlappen sich die Nischen verschiedener Tierarten, kommt es zur Konkurrenz nicht nur um Nahrung, wenn sie knapp wird, sondern auch um andere Ressourcen wie Reviere für die Aufzucht der Jungen.

Organismen müssen in ihrer Umgebung mit gewissen lebenswichtigen Faktoren rechnen können, wie zum Beispiel mit ausreichender Nahrung, dem Vorhandensein von Geschlechtspartnern oder möglichen Gefahren. Solche *Erwartungshaltungen* sind wichtig, denn sie können über Vorteil (Beuteerwerb) und Nachteil (erbeutet werden) entscheiden. Vorhersagen geben dem Individuum Zeit, Verhaltensreaktionen vorzubereiten und Entscheidungen zu verbessern. Je voraussagbarer die Lebensbedingungen einer Nische sind, desto sinnvoller sind entsprechend angepaßte Auslösemechanismen, die erlauben, solche Entscheidungen zeitsparend durchzuführen (vgl. Kap. 3.1).

Das Fitness-Konzept ist mit dem *Kosten/Nutzen-Prinzip* eng verbunden. Beim Nahrungserwerb erzielt ein Tier durch den Energiegewinn Nutzen für sich und seine Nachkommen. Während des Beutefangs entstehen jedoch auch Kosten, und zwar nicht nur durch Energieverlust während der Jagd, sondern auch durch Kämpfe mit Konkurrenten verbunden mit dem Risiko, für die Sicherung der Nachkommenschaft nicht mehr zur Verfügung zu stehen. Die Verhaltensweisen sind daher nach Kosten/Nutzen-Rechnungen und Risikoabwägungen ausgerichtet und gesichert. Dies wird zum Beispiel erreicht durch zentralnervöse Beute- und Feind-Erkennungssysteme, Frühwarnsysteme aber auch durch bestimmte Beutefang-, Feindvermeidungs- und Angriffsstrategien. Zentralnervensysteme sind an die Umweltzwänge entsprechend angepaßt.

Man spricht von *evolutionären Strategien*, wenn durch sie Kosten (Abnahme der Fitness) und Nutzen (Erhöhung der Fitness) optimiert werden. Solche Strategien beruhen auf verschiedenen Typen von Selektion:

a) *Gerichtete Selektion*. Hier wird zugunsten einer Eigenschaft selektioniert. Beispiele: Beutefangtechniken durch Echoortungssysteme

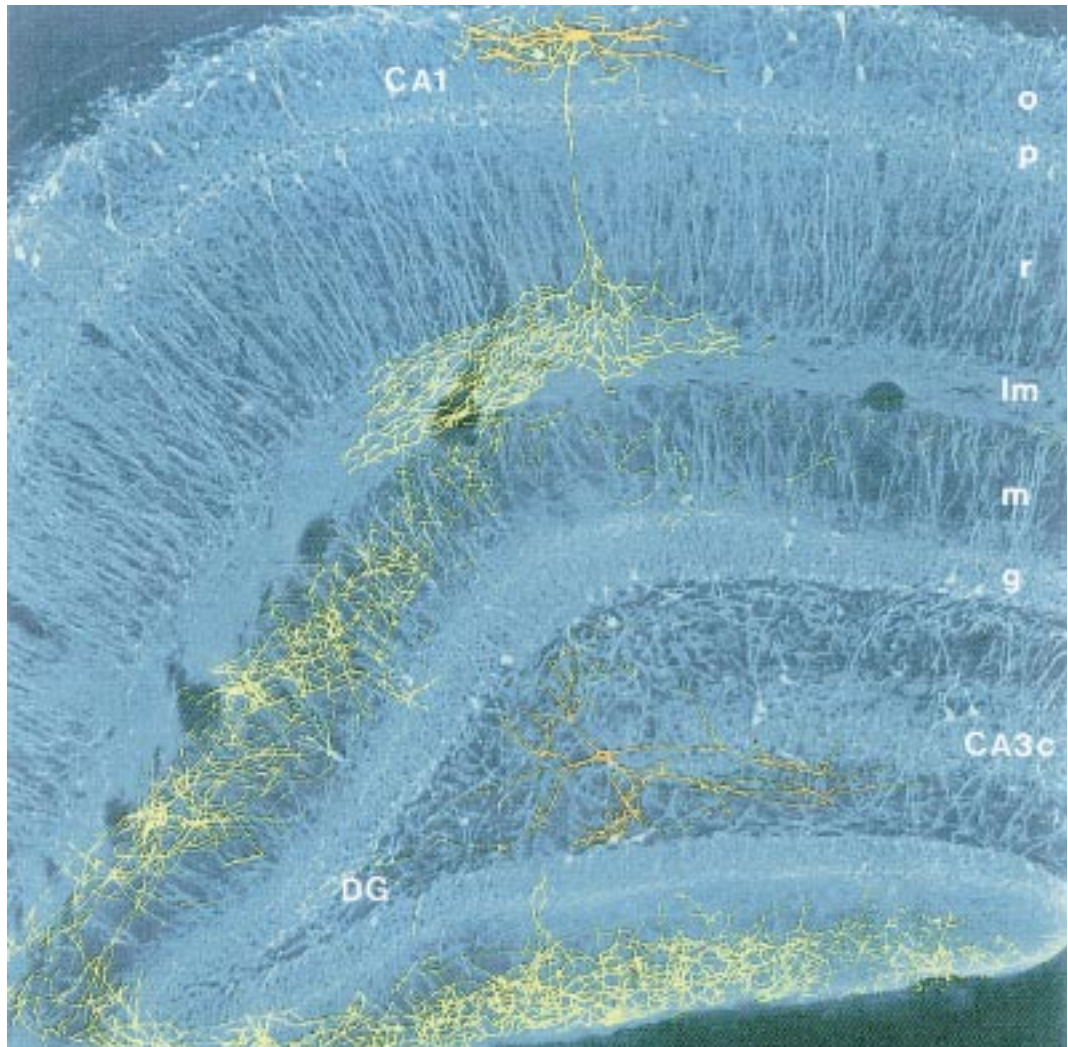
bei Fledermäusen oder Elektroortung bei schwach elektrischen Fischen; Beuteerkennung durch Beutefiltersysteme bei Amphibien; Gesichtserkennung bei Primaten durch Gesichtsfiltersysteme; Vergrößerung der Großhirnrinde (Neocortex) bei den Säugern für kognitive Systeme.

- b) *Stabilisierende Selektion*. Hierdurch werden intermediäre Phänotypen gegenüber extremen Phänotypen begünstigt. So haben zum Beispiel Nachkommen mit mittleren Geburtsgewichten höhere Überlebenschancen als solche, die extrem schwer oder leicht sind. Bei Menschen haben Langschläfer (länger als 9 Stunden Schlaf) und Kurzschläfer (weniger als 5 Stunden Schlaf) eine um 2 bis 3 Jahre verkürzte Lebenserwartung als Normalschläfer (6 bis 8 Stunden Schlaf).
- c) *Disruptive Selektion*. Umgekehrt wie bei der stabilisierenden Selektion werden hier die extremen Phänotypen gegenüber den intermediären begünstigt. Das kann zu Merkmalsdivergenz und Artaufspaltung durch Stammesverzweigung (Cladogenese) führen.

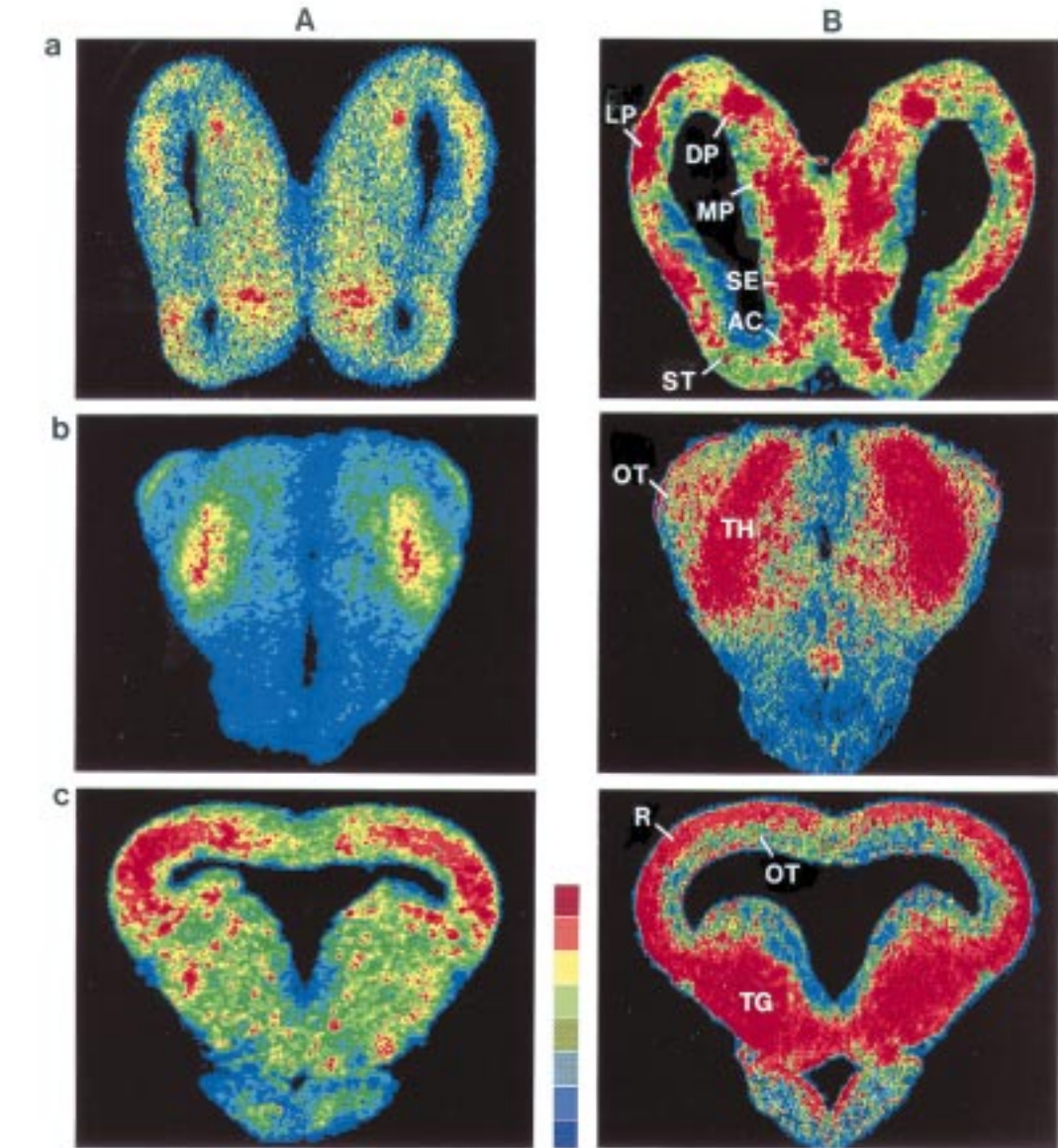
Theorie des unterbrochenen Gleichgewichts

Darwin vermutete, daß Evolution einen stetigen langsamen (graduellen) Prozeß darstellt. Problematisch ist jedoch die Tatsache, daß fossile Funde von Zwischenstufen der Artenentwicklung meistens fehlen. Gould bot hierfür Anfang der siebziger Jahre eine Interpretation an: Das *unterbrochene Gleichgewicht* (punctuated equilibrium). Im Gegensatz zu den Gradualisten verläuft die Evolution für die Punktualisten nicht graduell, sondern episodisch, das heißt, lange Zeiten des Differenzierungsstillstandes werden unterbrochen von starken Veränderungen. Paläontologisch belegbar sind demnach lediglich die Phasen des evolutionären Gleichgewichts.

Leider kann man in der Evolutionsbiologie nur schwer experimentieren. Kürzlich wurde jedoch über ein Experiment mit dem Bakterium *Escherichia coli* berichtet, das – ausgehend von einer Zelle – über 30 000 Generationen vier Jahre lang verfolgt werden konnte (Abb. 2.2). Das sich durch Teilung vermehrende Bakterium



Farbtafel V: Histologischer Ausschnitt aus dem Hippocampus der Ratte. Das immuncytochemische Paravalbumin-Präparat (blau) zeigt drei Hippocampus-Formationen [Gyrus dentatus DG, CA3-Region, CA1-Region], Zell- und Faserschichten [Stratum oriens (o), pyramidale (p), radiatum (r), lacunosum-moleculare (lm), moleculare (m), granulosum (g)] sowie intrazellulär angefärbte Interneurone (orange, gelb), die zwischen verschiedenen Schichten vermitteln. Die Hippocampus-Formationen bilden eine Schaltschleife, in der eingehende Meldungen dreistufig verarbeitet werden: 1) Multisensorische Informationen der Außenwelt gelangen über den entorhinalen Cortex zu etwa 1 Mio. Körnerzellen des DG in der g-Schicht. Interessanterweise können sich diese Zellen auch im ausdifferenzierten Gehirn teilen und bei streßbedingtem Zellverlust für Nachschub sorgen (Kap. 2.3, S. 57). 2) Körnerzellen entsenden ihre Axone (Moosfasern) zu den CA3c-Pyramidenzellen. 3) Axone von CA3-Zellen (pro Zelle 20000 bis 60000 Axonkollaterale = Schaffer-Kollaterale) ziehen in die r- und o-Schichten und bilden Synapsen mit CA1-Pyramidenzellen der p-Schicht. Axone der CA1-Zellen senden verarbeitete Information zurück zum entorhinalen Cortex, Septum, Nucleus accumbens und indirekt zu neocorticalen Arealen. CA1-Zellen erhalten Eingänge von gleichseitigen Schaffer-Kollateralen und von Kommissurfasern sowie vom entorhinalen Cortex aus der lm-Schicht. Dies bildet eine Grundlage für assoziative Langzeitpotenzierungen bei Lernprozessen (vgl. Abb. 7.3B). In die Schaltkreise integriert sind Rückkopplungen der Hauptneurone (Körner-, CA3-, CA1-Zellen), aber auch Einflüsse zwischengeschalteter Interneurone, die unter den Hauptneuronen Populationsaktivitäten anregen mittels Synchronisation und koordinierter Oszillation (zum Beispiel Theta- und Gamma-Rhythmen). Durch Kopplung neocorticaler und hippocampaler Oszillationen lassen sich Wahrnehmungen und Erinnerungen neural verknüpfen. (Modifiziert nach Freund T.H. and Buzsaki G., 1996, Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 6, 347–470)



Farbtafel VI: Hirnaktivität und Verhalten von Kröten. Kartierung des Hirnstoffwechsels mit Hilfe der ^{14}C -2DG-Technik bei Erdkröten während des Beutefangs: (A) als aktiver «Jäger» oder (B) schnappend in «Warte-stellung» unter dem Einfluß des Dopamin-Agonisten Apomorphin (vgl. Tab. 3.1). Die farbcodierte Radio-aktivität (Stoffwechselaktivität) steigt in Richtung warmer Farben; «Warten» ist hier mit relativ starker Hirnaktivität verbunden. (a)–(c): Hirnquerschnitte: TEL, Telencephalon; DI, Diencephalon; MES, Mesen-cephalon; CE, Cerebellum; MO, Medulla oblongata; Skalierung: 1 mm. OL, Nervus olfactorius; NO, Nervus

opticus. DP, dorsales Pallium; MP, mediales Pallium; SE, Septum; AC, Nucleus accumbens; ST, ventrales Striatum; LP, laterales Pallium; TH, prätectaler Thalamus; TO, Tectum opticum; R, retinaler Eingang in das TO; TG, Tegmentum. Mögliche Verschaltungen einiger Hirnstrukturen s. Abbildung 3.8. (Aus Glasgow and Ewert 1998)

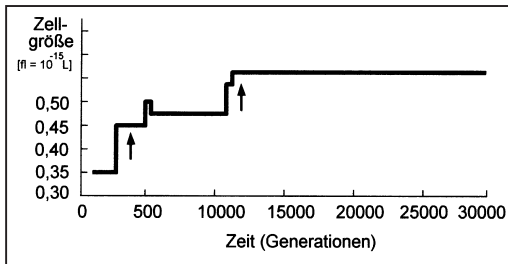


Abb. 2.2 Punktueller Verlauf der Zellgröße von *Escherichia coli* im Verlauf von 30 000 Generationen. (Nach Elena et al. 1996)

wurde in einem zuckerarmen Medium gehalten. Es zeigte sich, daß die Zellgröße über einige hundert Generationen hinweg konstant blieb, dann jedoch sprunghaft zunahm, um wieder mehrere Generationen lang konstant zu bleiben, bis der nächste Sprung in der Zellgröße folgte, dem sich eine neue Periode der Größenkonstanz anschloß. Man gewinnt den Eindruck, als «warten» die Zellen während einer konstanten Periode regelrecht auf vorteilhafte Mutationen und Selektionen, die die Zellgröße maximieren.

Das Größerwerden der Zellen läßt sich als Anpassung an die eingeschränkten Nahrungs-Ressourcen deuten. Vorteile größerer Biomasse liegen in höheren Energiereserven, die die Zellen schneller wachsen und mehr Nachkommen produzieren lassen. So war in diesen Versuchen auch die Fitness mit der Zellgröße positiv korreliert.

Zweifellos sind Vergleiche zwischen Evolutionsprozessen von Bakterien (bei denen Mutationen die einzige Quelle für genetische Änderungen bilden) und von Vielzellern (bei denen Mutationen und Rekombinationen das Erbgut verändern) nicht unproblematisch. Das Beispiel zeigt jedoch, daß punktuelle Evolution prinzipiell möglich und der experimentellen Analyse zugänglich ist (vgl. hierzu auch Kap. 2.4 und Abb. 2.12).

Konservierte Eigenschaften in Nervensystemen

Nervensysteme bestehen aus Neuronen, die miteinander über Synapsen verschaltet sind

(Abb. 2.3). Es handelt sich um Instrumente, die spezielle Kommunikationen mit der Umwelt erlauben und damit ganz entscheidend zur Fitness beitragen. Sie vermitteln zwischen den Sinnesorganen und den Effektoren (z. B. Muskeln). Nervensysteme werten Signale aus, speichern Informationen und nutzen sie für Verhaltensstrategien. Zentralnervensysteme vermitteln damit auch zwischen Gegenwart und Vergangenheit im Hinblick und im Hinwirken auf das zukünftige Geschehen.

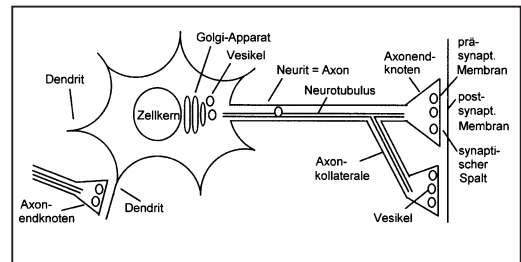


Abb. 2.3 Neuron im Netzwerk verschaltet

Die Grundvoraussetzungen für solche Prozesse sind in allen Nervensystemen – vom Regenwurm bis zum Menschen – gleich: *Ionenkanäle* in den Zellmembranen von Sinneszellen, Nervenzellen und Muskelzellen bilden Voraussetzungen für Ionenströme und Membranpotentiale; *Ionenpumpen* halten diese Potentiale unter Energieaufwand aufrecht; *spannungsgesteuerte Ionenkanäle* ermöglichen den Signalfluß, das heißt die Erregungsleitung; *Neurotransmitter* (zum Beispiel Monoamine, Aminosäuren, Peptide) vermitteln in Verbindung mit *chemisch gesteuerten Ionenkanälen* die Signalweitergabe von Zelle zu Zelle, *Modulatoren* (zum Beispiel Neuropeptide) beeinflussen diese Weitergabe, *Mediatoren* (zum Beispiel G-Proteine, Ca^{2+} -Ionen, Calmodulin, cyclisches Adenosinmonophosphat cAMP) aktivieren in den Zellen Proteinkinasen und lösen bei Bedarf durch Gen-Transkriptionsfaktoren strukturelle Änderungen der Zellverbindungen aus.

Aufrechterhalten werden die Nervenfunktionen durch chemische Energie in Form von Adenosintriphosphat (ATP), das in der Atmungskette gebildet wird. Dieser Energiespeicher ist phylogenetisch alt, ebenso wie das Cytochrom C, das als Enzym der Atmungskette in den Mitochondrien vorkommt. Die Aminosäuresequenz dieses Hämproteins ist in den funk-

tionell entscheidenden Abschnitten über die gesamte Evolution der Organismen (Pilze, Pflanzen, Tiere, Menschen) praktisch unverändert geblieben. (Nähere Einzelheiten über neurophysiologische Funktionselemente s. Anhang).

Ionenkanäle spielen bei jeder Zellkommunikation eine entscheidende Rolle. Wie sieht der Stammbaum der Ionenkanäle aus? K^+ -Kanäle besitzen bereits die Bakterien (Prokaryonten). Bei Einzellern, Pilzen, Algen und höheren Pflanzen (Eukaryonten) treten Ca^{2+} -Kanäle hinzu. Möglicherweise stammen sie von K^+ -Kanälen ab. Ca^{2+} -Kanäle vermitteln zum Beispiel bei den Mimosen zwischen Reiz und Reaktion und ermöglichen langsame, sich ausbreitende Potentiale. Den Zwängen nach schnellen, koordinierten, gerichteten Reaktionen und freien Ortsbewegungen entsprachen die Nervensysteme der Tiere mit der Ausbildung spezieller neuer Zelltypen (Sinneszellen, Nervenzellen, Muskelzellen) und dem Auftreten von Na^+ -Kanälen. Die leitenden Fasern (Axone) der Nervenzellen mit ihren spannungsgesteuerten Na^+ -/ K^+ -Kanälen, die entlang der Membranen angeordnet sind, boten beste Voraussetzungen für schnelle Impulsleitung. Die Na^+ -Kanäle stammen vermutlich von Ca^{2+} -Kanälen ab.

Gehirngliederung

Vergleicht man die Nervensysteme der Metazoen mit bilateralem Bauplan – vom Wurm bis zum Menschen –, so fallen Gemeinsamkeiten auf: Lokalisation der Zellkörper der Neurone in *Ganglien*, *Kernen* oder *Arealen*, Bündelung der Fasern von Ganglienpaaren zu *Kommissuren* oder sich überkreuzenden *Chiasmen*, Bündelung der Fasern gleichseitiger Ganglien zu *Konnectiven*, *Trakten*, *Strängen* oder *Bahnen*.

In der stammesgeschichtlichen Entwicklung der wirbellosen Gliedertiere findet mit der Differenzierung von Sinnesorganen und Mundwerkzeugen ein Verschmelzen der Ganglien im Kopfbereich (Cephalon) statt. Produkt dieser Cephalisation ist ein *Gehirn*. Unter den Wirbellosen hat das Gehirn der Insekten wohl mit seine höchste Differenzierung erfahren. Es besteht in seiner Anlage aus drei Hauptabschnitten (Abb. 2.4):

- Protocerebrum
- Deutocerebrum
- Tritocerebrum

Mit der Differenzierung von Fortbewegungsorganen rücken in den entsprechenden Körperbereichen die Ganglien des *Bauchmarks* zum Brustmark zusammen.

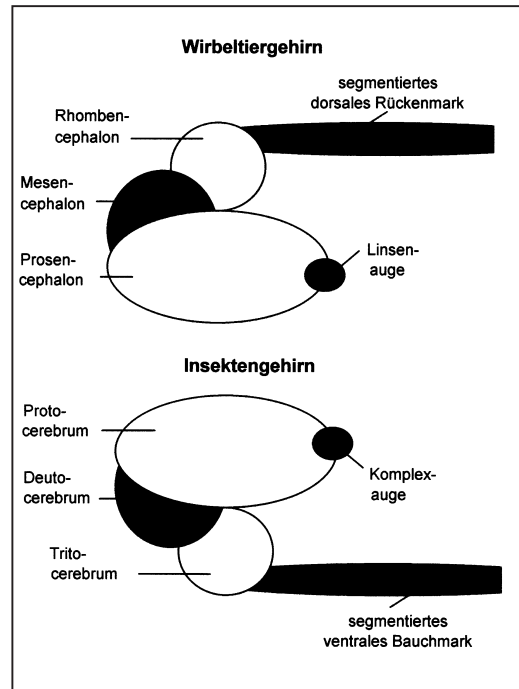


Abb. 2.4 Anlagen des Wirbeltiergehirns (oben) und des Insektengehirns (unten) in Seitenansicht. (Nach Reichert 1996)

Bei den Wirbeltieren besteht das Zentralnervensystem in seiner Grundform aus *Gehirn* und *Rückenmark*. Das Gehirn besitzt 12 Nerven und gliedert sich in seiner Anlage ebenfalls in drei Hauptabschnitte (Abb. 2.4):

- *Prosencephalon* (Vorderhirn): Telencephalon und Diencephalon (Zwischenhirn)
- *Mesencephalon* (Mittelhirn)
- *Rhombencephalon*: Metencephalon (Hinterhirn einschließlich Kleinhirn) und Myelencephalon (Nachhirn oder Medulla oblongata)

In ausdifferenzierter Form ist das Wirbeltiergehirn dann in fünf Abschnitte eingeteilt (Abb. 2.5):

- [1] Telencephalon
- [2] Diencephalon (Zwischenhirn)
- [3] Mesencephalon (Mittelhirn)
- [4] Metencephalon (Cerebellum = Kleinhirn, Pons = Brückenkerne)
- [5] Myelencephalon (Medulla oblongata = verlängertes Mark)

Konservierte Gene für Gehirngliederung

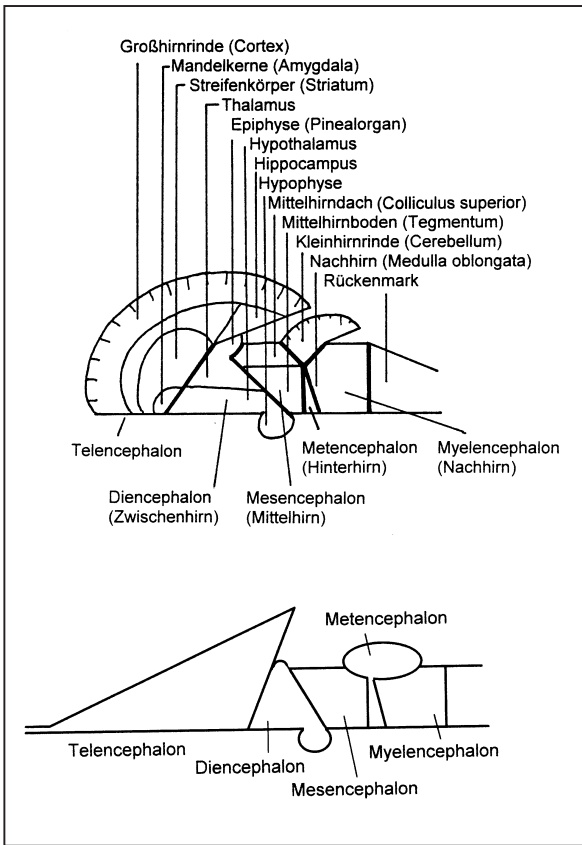


Abb. 2.5 Schema des Grundbauplans des Wirbeltiergehirns (unten) und seine Differenzierung bei Säugern (oben) in Seitenansicht.

Vorderhirn: Diencephalon, Telencephalon.

Hirnstamm: Medulla oblongata, Pons, Mittelhirn.

Basalganglien: Striatum (Putamen, Caudatum), Pallidum.

Limbisches System: Hippocampus, Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli, Amygdala, Septum, Nucleus accumbens; Verbindungen zum Zwischenhirn: Nucleus thalami anterior, Regio praeoptica, Hypothalamus, Corpora mamillaria.

Mesolimbisches System: Dopaminerge Verbindungen vom ventralen Tegmentum (Ventralhaube) zum Nucleus accumbens.

Nigrostriatales System: Verbindungen von der Substantia nigra (Pars compacta) zum Striatum.

Der stammesgeschichtliche Weg zum Menschen wurde vor allem durch die Evolution des Telencephalon möglich. Nervensysteme haben allerdings nie fossile Spuren hinterlassen. Doch liefert der Hohlraum fossiler Schädel wichtige Hinweise über Volumen und Abmessungen des cerebralen Cortex (Großhirnrinde).

Die Gehirne von Fliegen, Kröten und Menschen bilden phylogenetisch gewisse Meilensteine. Unter den Wirbellosen stellt das Gehirn der Taufolie (2 x 10⁵ Neurone) ein hochkomplexes Multifunktionssystem in Kleinformat dar. Das Krötenhirn (10⁷ Neurone) repräsentiert den Grundbauplan des Gehirns der Landwirbeltiere, unter denen das Gehirn des Menschen (10¹² Neurone) die höchste Differenzierung und wohl auch die höchste Potenz zur funktionellen Entfaltung erfahren hat.

Insekten und Wirbeltiere stimmen in ihrem Genom zu mindestens 10 Prozent überein. Sie besitzen homologe Gene für die Bildung neuronaler Vorstufen und Verbindungen. Welche Gene für die Entwicklung des Nervensystems verantwortlich sind, läßt sich besonders gut an Taufiegen und Mäusen untersuchen. Mit Hilfe von Genmutanten kann man feststellen, wann und über welche Zeiträume der Embryogenese bestimmte Gene für einzelne Entwicklungsschritte verantwortlich sind. Hier zeigen sich im Vergleich zwischen Gliedertier und Wirbeltier gewisse Übereinstimmungen, was auf einen gemeinsamen Urahn schließen läßt.

Bei Insekten und Wirbeltieren sind für die Untergliederung des Embryos entlang seiner Kopf-Schwanz-Achse in morphogenetische Felder regulatorische Homeobox-Gene verantwortlich. Aus den morphogenetischen Feldern entwickeln sich die unterschiedlichen Organe. Derselbe Satz Homeobox-Gene, der diese Achse festlegt, wird später wieder verwendet, um den sich entwickelnden Zellen für die Ausbildung der Organe Positionsinformationen zu geben. Dazu gehört die Gliederung des Gehirns.

Während der Entwicklung eines Insekts sind Körper und Gehirn in bestimmter Weise gegliedert. Bei der Taufolie sind in überlappenden Bereichen der drei Hirnsegmente (Neuomere b1, b2 und b3) die *otd*- und *ems*-Gene exprimiert:

- *otd* → Neuomer b1 und vorderer Abschnitt von b2
- *ems* → Neuomer b2 und b3

Vergleichende entwicklungsbiologische Studien an Zebrafischen, Mäusen und Menschen zeigen, daß auch das Rhombencephalon der Wirbeltiere

eine Gliederung aufweist, der Körperabschnitte zuzuordnen sind. In den sich entwickelnden Rhombomeren des Rhombencephalon sind sogenannte *Hox-B*-Gene überlappend exprimiert, *Otx*- und *Emx*-Gene dagegen im Pro- und Mesencephalon. Das Interessante daran ist, daß diese *Otx*- und *Emx*-Gene den *otd*- und *ems*-Genen der Taufolie homolog sind. Demnach können Insekten und Wirbeltiere das Prinzip der Gehirnsegmentierung von einem gemeinsamen Vorfahren geerbt und zum Beispiel in den *otd/Otx*- und *ems/Emx*-Genen konserviert haben. Dies paßt zur Hypothese, daß

- der Bauplan des Gehirns der Wirbeltiere eine Umkehrung (Inversion) zum Bauplan des Gehirns der Gliedertiere darstellt
- die grundlegenden Konstruktionsprinzipien der Cephalisation und die Gliederung der Gehirnentwicklung nicht mehrfach parallel, sondern nur einmal in der Evolution aufgetreten sind

Das darf natürlich nicht darüber hinwegtäuschen, daß zwischen Insekten- und Wirbeltiergehirnen große Unterschiede im Bauplan bestehen.

Übrigens wird das Gehirn unter allen Organen des Körpers genetisch am aufwendigsten gesteuert. Es «profitiert» am menschlichen Genpool mit 67 679 EST-Sequenzen am stärksten, verglichen mit der Leber [37 807], der Lunge [20 224], dem Herzen [9400] oder der Skelettmuskulatur [4693] (EST, expressed sequence tags).

2.2 Generation, Regeneration, Neuroprotektion

Induktion

Angesichts der Ästhetik der Anordnung, Zuordnung und Regelmäßigkeit der Verschaltung von Neuronen – etwa in Gestalt der *Neuroarchitektur* der Kleinhirnrinde (Abb. 2.6) – stellt sich die Frage nach den ordnenden Prinzipien im Zentralnervensystem (ZNS). Wie entsteht ein Wirbeltiergehirn aus einer plattenförmigen Schicht des äußeren Keimblatts (Ektoderm), der sogenannten Neuralplatte? Wie kommt es, daß sich Gliazellen und Neurone morphologisch und physiologisch unterschiedlich differenzieren? Wie und nach welchem Muster treten Zellen miteinander in Kontakt als Grundlage für die verschiedenen Neuroarchitekturen?

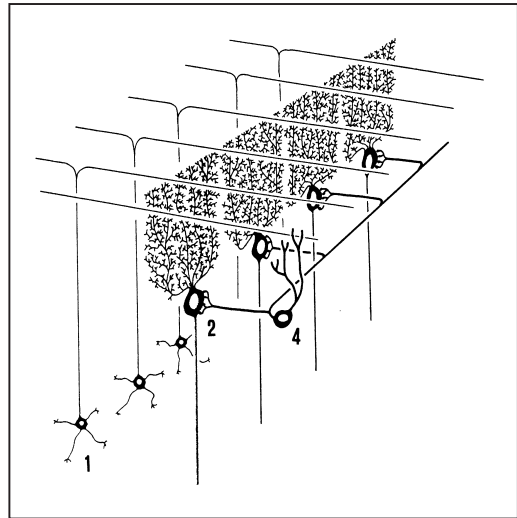


Abb. 2.6 Zellarchitektur in der Kleinhirnrinde. Räumliche Anordnung von drei Neuronentypen: 1, Körnerzelle; 2, Purkinje-Zelle; 4, Korbzelle. Die parallel zueinander verlaufenden Axone («Parallelfasern») der Körnerzellen vermitteln Eingänge in das Kleinhirn. Purkinje-Zellen greifen die Information mit ihren stark verzweigten Dendriten ab; ihre Axone vermitteln Ausgänge aus dem Kleinhirn. Die Korbzellen erhalten über ihre Dendriten ebenfalls Eingänge von den Parallelfasern und geben die verarbeitete Information über Axonkollaterale an die Purkinje-Zellen weiter. (Modifiziert nach Llinás 1975 in Ewert 1980)

Induktion ist der Schlüsselbegriff. Man versteht darunter eine zeitliche Abfolge differentieller Genaktivierungen und Wechselwirkungen zwischen Zellgruppen. Dies beginnt damit, daß bestimmte Mesodermzellen benachbarte Ektodermzellen induzieren, Neuralplattenzellen zu bilden, aus denen die Neuralplatte entsteht. In der Folge schließt sich das Neuralrohr und bildet den Ursprung für Nerven- und Gliazellen des ZNS. Seitlich von ihm differenzieren sich die Neuralleisten, der Ursprung für die Zellen des peripheren Nervensystems. Zwischen den Zellen besteht ein Gerüst, die extrazelluläre Matrix. Sie dient als Grundlage für die aus der Neuralleiste wandernden Zellen.

Für die Teilung und Differenzierung der Zellen sind verschiedene Faktoren verantwortlich, wie zum Beispiel der NGF (nerve growth factor) für Wachstum und Reifung, GGF (glial growth factor) für Teilung der Schwann-Zellen, IGF-1 (insulin-like growth factor) für Zellteilungen im sympathischen Nervensystem, LIF (leukemia inhibitory factor) für Differenzierung zu sensorischen Zellen und CNTF (ciliary neurotrophic factor) für cholinerge Eigenschaften des Sympathicus.

Bereits während der Entstehung des Nervensystems kooperieren Zellen miteinander. Die langen Fasern (Axone) einiger Neurone der Großhirnrinde bilden ein vorübergehendes Leitgerüst für die Axone von bestimmten Neuronen des Zwischenhirns. Die langen Fasern der Radialen Gliazellen dienen dagegen als Leitstrukturen für wandernde Nervenzellen (vgl. Kap. 2.4). Ein anderes Beispiel für geordnete Interaktionen zwischen Nervenfasern und Gliazellen finden wir bei der Bildung der Markscheide. Die Gliazellen umhüllen die Axone gleichabständig und scheiden dabei isolierende Myelinschichten ab, die für die Geschwindigkeit der Erregungsleitung längs des Axon wichtig sind. Hier dient also das Axon als Leitstruktur für Gliazellen.

Interaktionen zwischen Neuroglia und Neuronen

Die Gliazellen gehören zu den wichtigsten Gesprächspartnern der Neurone. Zu ihnen zählen bei Wirbeltieren vor allem Astrozyten, Oligodendrogliazellen und Schwann-Zellen. Astrozyten und ihre Ausläufer befinden sich in großer Anzahl in der weißen und grauen Substanz des ZNS, so daß sich die Neurone mit ihnen den extrazellulären Raum teilen. Die Astrozyten kontrollieren diesen Raum in vielfältiger Weise und wirken damit auf die Nervenfunktionen schützend, denn sie

- sorgen während der Erregungsleitung für den Ausgleich der K^+ -Ionenkonzentration mit Hilfe von Na^+/K^+ -Ionenpumpen («räumliche Pufferung»)
- regulieren den pH-Wert
- stellen Glutamat (aus Glutamin) für die Neurone zur Verfügung (Beziehung zum Lernen; vgl. Kap. 7.4)
- nehmen die Neurotransmitter Glutamat und GABA nach deren Wirkung an den Synapsen auf
- vermitteln in Form der Blut/Hirn-Schranke zwischen Neuronen und Blutgefäßen
- bilden in Gestalt der radialen Gliazellen ein Leitgerüst für wandernde Neurone bei der Entstehung des ZNS
- produzieren Wachstumsfaktoren im Bereich geschädigter Neurone und schaffen durch Anschwellen ihrer Zellkörper mechanischen Ausgleich nach Neuronenverlust

Schwann-Zellen, die Gliazellen des peripheren Nervensystems, fördern mit ihren Markscheiden die Leitungsgeschwindigkeit der Axone

peripherer Nerven. Die Markscheide isoliert jedoch nicht nur das Axon, sondern begrenzt die Na^+ -Kanäle und damit die Erregbarkeit auf die Ranvierschen Schnürringe, was schnelle sprunghafte (saltatorische) Erregungsleitung ermöglicht. Aber auch die Neurone sprechen die Schwann-Zellen an. So wird die Differenzierung der Schwann-Zellen (in solche mit oder ohne Markscheide) durch Faktoren kontrolliert, die vom Axon ausgehen. Der Durchmesser eines Axons und die Dicke der Markscheide bedingen sich gegenseitig. Zudem geben Neurone den Wachstumsfaktor GGF (glial growth factor) ab, der durch Bindung an Rezeptoren die Schwann-Zellen zur Teilung anregt, ähnlich wie TGF β (transforming growth factor- β), FGF (fibroblast growth factor) und PDGF (platelet-derived growth factor). Dies kann während der Bildung der Markscheide, aber auch bei Regenerationsprozessen nach Durchtrennung eines Axons von Bedeutung sein.

Oligodendrogliazellen bilden die Markscheide für die Axone des ZNS. Ihre Aufgabe ist damit ebenfalls nicht erschöpft. Sie stellen Enzyme her, die das pH-Gleichgewicht mit Hilfe von Puffern regulieren, was für Ionenkanäle und Neurotransmitter-Rezeptoren äußerst wichtig ist. Zudem regulieren sie das Gleichgewicht der Eisenionen, die als Co-Faktoren von Enzymen (Cytochrome) für den oxidativen Stoffwechsel unerlässlich sind. Sie verhindern aber auch übermäßigen Anstieg von Eisenionen und unterbinden damit oxidative Schäden, die durch freie Radikale entstehen können. Auf die Funktion der **Mikrogliazellen** wird in Kapitel 4.7 ausführlich eingegangen.

Axonales Wachstum

Während der Entwicklung des Nervensystems des Menschen senden mehr als hundert Billionen Nervenzellen – nachdem sie ihren richtigen Platz gefunden haben – ihre Fasern aus, um sich in bestimmter Weise zu vernetzen. Hierbei werden schätzungsweise hundert Trillionen Kontakte mit zugeordneten Zielzellen geknüpft mit einer Gesamtlänge von etwa 340 000 km; das entspricht etwa der Entfernung von der Erde bis zum Mond. Während die Fasern zielgerichtet wachsen, müssen sie zum Teil größere Strecken überwinden, zum Beispiel von

der Großhirnrinde bis in das Rückenmark oder vom Rückenmark bis zur Skelettmuskulatur. Hierbei spielt ein molekulares Leitsystem eine Rolle. Dazu gehören diverse Protein-Faktoren, die das Zellwachstum und die Zelldifferenzierung steuern.

Wie aber können Axone sich während des Wachstums orientieren und ihre Ziele (nachgeschaltete Neurone oder Muskelzellen) finden? Untersuchungen an Gewebekulturen zeigen, daß bei den Wachstumsbewegungen der Wachstumskegel des Axons wie eine Spürnase gesteuert wird. Richtungsweisend sind bestimmte Leitmoleküle und Platzanweiser-Moleküle, die sich wie Verkehrssignale an verschiedenen Strukturen und Orten befinden, zum Beispiel an den Zielzellen, aber auch an der extrazellulären Matrix, jenem Maschenwerk, das den Raum zwischen den Zellen ausfüllt. Der Wachstumskegel ist mit entsprechenden Rezeptoren für diese Leitmoleküle ausgestattet. Bei Wirbeltieren und Wirbellosen wird das axonale Wachstum durch vier Pfadfinde- bzw. Dirigierungsmechanismen gesteuert, die koordiniert zusammenwirken (Abb. 2.7):

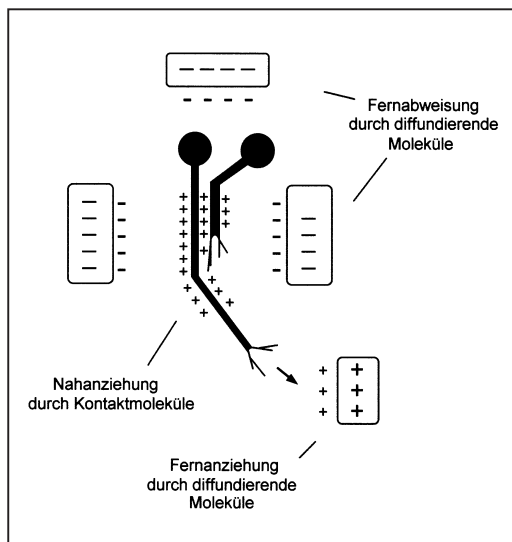


Abb. 2.7 Dirigierungsmechanismen beim axonalen Wachstum, dargestellt für zwei Neurone (schwarz). Die Axone ziehen sich mit Hilfe von Kontaktmolekülen an; ihre Bündelung wird durch fernabweisende diffundierende Moleküle gefördert. Sie werden vom Zielgebiet durch anziehende diffundierende Moleküle angelockt. (Modifiziert nach Tessier-Lavigne and Goodman 1996)

- Anziehung durch Kontaktmoleküle
- Anziehung durch diffundierende Moleküle
- Abweisung durch Kontaktmoleküle
- Abweisung durch diffundierende Moleküle

Das *Pfadfindeprinzip* ist einheitlich. Der axonale Wachstumskegel navigiert abschnittsweise seinem Ziel entgegen. Nach jedem Abschnitt macht er an sogenannten Leitposten-Zellen halt, orientiert sich tastend durch auswachsende Wurzelfüße (Filopodien) und trifft dann eine Entscheidung über die weitere Pfadrichtung: Weiterwachsen, umkehren oder anderen Weg einschlagen. Als Leitposten dienen meist spezialisierte Zellaggregate, die zum Beispiel in der Mittellinie des Nervensystems lokalisiert sind. Aber auch bereits vorhandene Axone können als Leitstruktur dienen und veranlassen, daß sich mehrere Axone zu einem Trakt oder einer Kommissur bündeln. Bestimmte Leitposten können eine Entbündelung induzieren, und die anziehende Wirkung anderer Leitposten kann schließlich das Eindringen eines entbündelten Axons in das Zielgebiet möglich machen.

Mit Hilfe der vier evolutionär konservierten chemischen *Dirigierungsmechanismen* werden Axone sozusagen gezogen, gestoßen, gebündelt und entbündelt. Tabelle 2.1 zeigt eine Auswahl von bekannten *Wegweiserproteinen*, die durch Diffusion oder Zelladhäsion wirken. Hinzu kommen zwei große Familien von *Zelladhäsionsmolekülen* (CAMs), denen bestimmte Immunglobuline, Cadherine und Fascicline angehören.

Verkabelung im Rückenmark

Die chemischen Pfadfinde- und Wegweisesysteme sind mehrfach gesichert. Hierbei können Axone auf Kontaktmechanismen unterschiedlich reagieren. Wir veranschaulichen ein mögliches Szenario an der Verkabelung des Rückenmarks von Kiken.

In der unteren Hälfte des embryonalen Rückenmarks wird Semaphorin III gebildet (Tab. 2.1 und Abb. 2.8A). Diese Substanz hält bestimmte Axone des Spinalganglions davon ab, in das untere Rückenmark einzuwachsen. Abgewiesen werden zum Beispiel Axone, die Schmerz- und Berührungsinformationen leiten; sie ziehen einen anderen Weg. Interessanterweise wirkt die Substanz Semaphorin III jedoch wie ein Filter, denn sie läßt Axone des Spinalganglions durchqueren, die Signale der Muskelspindeln leiten.

Netrin-2 wird in den unteren zwei Dritteln des Rückenmarks produziert. Diese Substanz lockt kommissurale (querverbindende) Axone

Tabelle 2.1: Auswahl von Wegweiserproteinen, die bei der Entwicklung von Nervensystemen eine Rolle spielen. (Nach Marx 1995)

Protein-Faktor	Organismus	Typ	Funktion
unc-6	Nematode (Wurm)	Diffusion	Leitet ventral gerichtetes Wachstum bestimmter Axone durch Anziehung und dorsal gerichtetes Wachstum anderer Axone durch Abweisung
Netrin-1	Küken	Diffusion	Anziehung kommissuraler Axone und Abweisung von Motoaxonen
Netrin-2	Küken	Diffusion	Anziehung kommissuraler Axone
Semaphorin I	Heuschrecke Taufliege	Kontakt	Regulierung sensorischer Axonführung und Verzweigung in die Extremität
Semaphorin II	Taufliege	Diffusion	Hemmung der Synapsenbildung einer Untergruppe von Motoaxonen
Semaphorin III Semaphorin III/D Collapsin 1	Mensch Maus Küken	Diffusion	Abweisung einer Untergruppe von sensorischen Axonen
Connectin	Taufliege	Kontakt	Anziehung bestimmter Motoaxone und Abweisung anderer Axone

von Rückenmarksneuronen an, die Schmerzinformation leiten (Abb. 2.8B). Netrin-1, das in der Mitte der Bodenplatte des Rückenmarks gebildet wird, zieht diese kommissuralen Fasern letztlich weiter an und weist ihnen den Weg zur Mittellinie. Gleichzeitig hält es andere Axontypen ab. Die kommissuralen Axone wachsen also zunächst auf ihrer Seite, bis Leitmoleküle sie darauf vorbereiten, ihre Route auf der gegenüberliegenden Seite fortzusetzen.

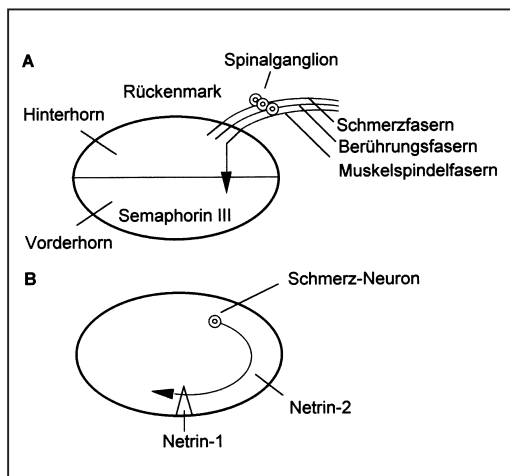


Abb. 2.8 Wegweisermoleküle im Rückenmark (schematischer Querschnitt): Semaphorin-III, Netrin-1 und Netrin-2. (Adaptiert nach Marx 1995; Tessier-Lavigne and Goodman 1996)

Dazu kreuzen sie die Mittellinie nur ein Mal; sie kehren nach dem Seitenwechsel nie wieder zurück.

Die Frage, was kommissurale Axone veranlaßt, die Mittellinie des Nervensystems zu durchqueren und längs dieser weiter zu wachsen, ohne von ihr wieder angezogen zu werden, wurde an der Fruchtfliege näher untersucht. Der Mechanismus beruht auf einem komplexen Zusammenspiel anziehender und abweisender chemischer Signale. An der Axonoberfläche befindet sich ein Protein, genannt Robo, das das Axon zunächst vom Durchqueren der Mittellinie abhält. Die Zellen der Mittellinie dagegen besitzen auf ihrer Oberfläche das Protein Comm, das die Robo-Konzentration senkt und das Axon dadurch anzieht. Nach Durchqueren der Mittellinie schnell am Axon die Robo-Konzentration wieder hoch, und die Empfindlichkeit für Netrin-1 läßt gleichzeitig nach. Jetzt wandert das Axon längs der Mittellinie auf der anderen Seite weiter. Die Proteine tragen ihren Namen von der Mutante *roundabout* (*robo*-Gen ist defekt), deren Axone die Mittellinie ständig zickzackförmig durchqueren, und der Mutante *commisssureless* (*comm*-Gen ist defekt), deren Axone alle geradeaus ziehen, ohne die Mittellinie jemals zu kreuzen.

Wegweiser-moleküle, die querverbindende Axone navigieren lassen, damit später beide Hälften des Nervensystems miteinander kommunizieren können, haben strukturelle und funktionelle Gemeinsamkeiten im Tierreich, – gewissermaßen vom Wurm bis zum Menschen. Die Mechanismen sind in der Evolution früh aufgetreten. Sie haben sich als effizient erwiesen und sind in der Phylogenese konserviert worden.

Neuromuskuläre Kontakte

Während der Embryonalentwicklung der Wirbeltiere wird eine Muskelzelle (Muskelfaser) zunächst von den Axonen verschiedener motorischer Neurone innerviert. Im Laufe von ein bis zwei Wochen werden sie dann bis auf ein Axon pro Muskelfaser reduziert.

Wie aber finden motorische Nerven ihre Muskeln? Diese Frage ist an Taufliegen besonders gut untersucht worden. Inzwischen überrascht die Feststellung nicht mehr, daß die Ergebnisse im Prinzip auf andere Nervensysteme – auch der Wirbeltiere – übertragbar sind.

Die Substanz Fasciclin-II hilft Motoaxonen, sich durch molekulare Adhäsion ihrer Membranen zu bündeln und als Bündel zur Muskulatur zu wachsen. In Muskelnähe angekommen, veranlassen bestimmte DLAR-Membranproteine, daß sich einzelne Axone vom Bündel lösen und in Richtung ihres zugeordneten Muskels ziehen. Das läßt sich testen. Fehlt nämlich in Mutanten das *DLAR*-Gen, dann wachsen alle Motoaxone gebündelt weiter, ohne ihre Muskeln jemals zu erreichen.

Am Muskel angekommen, wird das Axon vom Fasciclin-III der Muskelfasermembran angelockt. Es hilft dem Axon, seine Zielmuskel-

zelle zu finden. Sodann stoppt LBL-Protein den axonalen Wachstumskegel und veranlaßt ihn, Filopodien zu bilden. Jetzt sondern die Axonenden Agrin ab, das an spezielle Muskelfasermembran-Proteine und an die muskelspezifische Kinase Musk andockt (Abb. 2.9). Daraufhin wird die Gruppierung von Neurotransmitter-Rezeptoren ausgelöst: Eine Synapse entsteht.

Agrin spielt als *Synapsenarchitekt* auch bei der Bildung neuromuskulärer Synapsen der Mäuse eine Rolle. Mutanten, denen das Gen für Agrin fehlt, bilden keine neuromuskulären Synapsen. Die Tiere besitzen zwar Muskeln, können sie jedoch nicht bewegen, das heißt weder atmen noch laufen. Sie sterben sofort nach der Geburt. Für die Entstehung der hemmenden Synapsen im Rückenmark ist das Protein Cephyrin zuständig. Es wird in bestimmten Neuronen gebildet und erscheint auf der Zelloberfläche in Gruppen geordnet. Diese bilden die Ankerplätze für die Rezeptoren, an die der hemmende Neurotransmitter Glycin andockt, der die Cl⁻-Ionenkanäle reguliert.

Plastizität der Muskelsynapse

Struktur und Funktion der neuromuskulären Synapse hängen von ihrem Gebrauch und von dem in der Ontogenese wachsenden Muskel ab. Dort bestehen zwei einander entgegenwirkende Prozesse: Das Zelladhäsionsmolekül *Fasciclin-II* verhindert, daß sich die Synapse durch Axonendverzweigungen vergrößert; es hält das Axonende durch Adhäsion zusammen. Dem jedoch wirkt verstärkte Aktivität des Motoneurons entgegen; motorische Aktivität führt nämlich zu erhöhter Produktion von cyclischem Adenosinmonophosphat *cAMP*, das im Neuron folgende Reaktionswege steuert:

1. Fasciclin-II wird von der Axonmembran im Synapsenbereich entfernt
2. Proteinkinase PKA wird aktiviert, die über Gen-Transkriptionsfaktoren die Synthese folgender Proteine auslöst:

- Intermediäres Filamentprotein IFP induziert axonale Verzweigung und vergrößert die Synapse durch diese aktivitätsabhängige Gestaltänderung
- CREB-(cAMP response element-binding)-Protein sorgt für eine Vergrößerung der Neurotransmitterfreisetzungsmaschinerie und führt damit zu einer aktivitätsabhängigen Signalverstärkung
- Protein DLG (discs-large) durchquert die Synapse und stattet die Muskelfaser mit entsprechend vielen Neurotransmitter-Rezeptoren aus

Für dieses Szenario sprechen folgende Experimente:

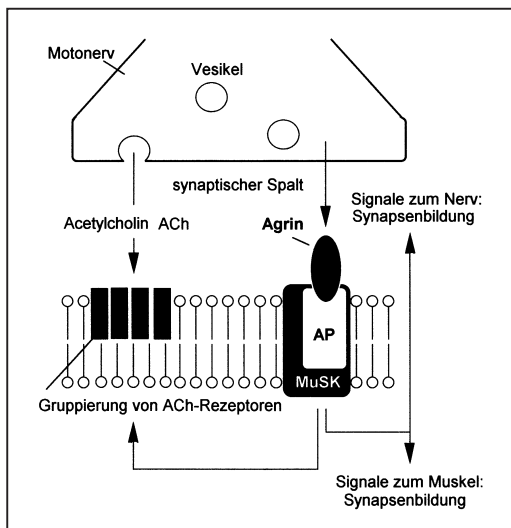


Abb. 2.9 Entstehung einer Muskelsynapse (motorische Endplatte); AP, akzessorisches Protein; MuSK, muskelspezifische Kinase. (Nach G. Yanocopoulos in Wickelgren 1996)

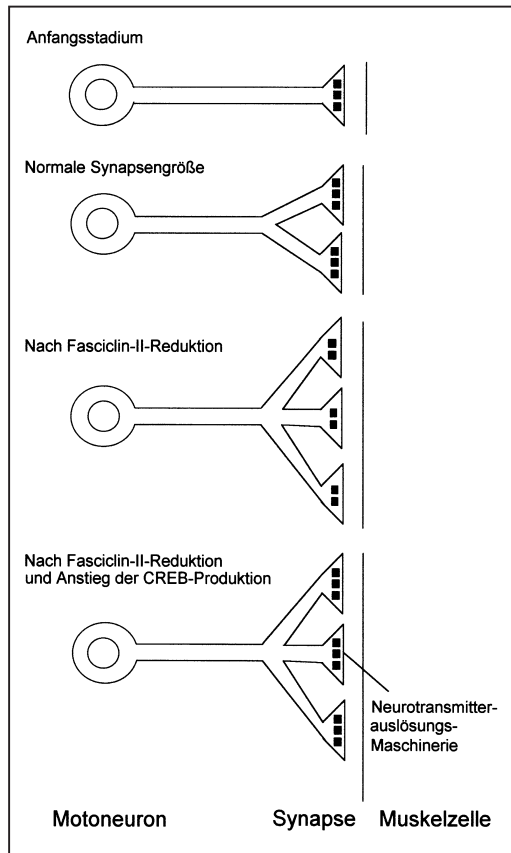


Abb. 2.10 Aktivitätsabhängige funktionelle und strukturelle Plastizität der Muskelsynapse. (Nach E. Kandel und C. Goodman in Roush 1996)

- Mutanten, die nur 50 Prozent Fascilin II produzieren, zeigen doppelt soviele synaptische Axonverzweigungen (Abb. 2.10).
- Gentechnisch verstärkte Expression von Fascilin II führt zur Reduktion synaptischer Axonverzweigungen.
- Gentechnisch verstärkte Expression von cAMP erhöht den axonalen Verzweigungsgrad und den Neurotransmitterreichtum.
- Transgene Tauffliegen mit geschädigtem Fascilin-II-Gen und einem Extra-CRE-Gen entwickeln große starke Synapsen entsprechend der Befunde von (a) und (c) (Abb. 2.10).
- Gentechnisch vergrößerte (bzw. reduzierte) Expression von DLG bewirkt auf der postsynaptischen Muskelfasermembran vergrößerte (bzw. verkleinerte) Rezeptorbereiche.

Die **aktivitätsabhängige Strukturvergrößerung** und die **aktivitätsabhängige Signalverstärkung** wirken

synergistisch und halten langfristig an. Grundlagenkenntnisse solcher Plastizität sind von großem Interesse, denn sie vermitteln Einblicke in Prozesse mit Langzeitwirkung bis hin zur Gedächtnisfunktion (s. Kap. 2.6 und 7.3, vgl. auch Abb. 7.1C).

Axonales Wachstum bei der Regeneration

Bei Verletzungen «erinnert» sich das Nervensystem an seine embryonale generative Potenz. Nach Durchtrennung eines Axons (Axotomie) stirbt das abgetrennte Stück ab. Es degeneriert. Das am Zellkörper befindliche Teil kann prinzipiell auswachsen und versuchen, seine Zielzelle(n) zu finden, mit denen es zuvor in Verbindung stand. Diejenigen Moleküle, die das erstmalige Auswachsen von Nervenfasern während der Entwicklung des ZNS kontrollierten, beeinflussen auch die *Regeneration* verletzter Neurone im ausgereiften Gehirn. Hierbei spielen verschiedene dirigierende und wegweisende chemische Prozesse eine Rolle, die oben bereits skizziert worden sind. Sie wirken anziehend oder abweisend, auf Distanz oder durch Kontakt.

Die Regenerationsfähigkeit im Tierreich nimmt zu, je tiefer der Organismus auf der stammesgeschichtlichen Leiter steht. Wird einem Fisch oder Frosch der Sehnerv durchtrennt, dann finden die regenerierenden Axone der Neurone der Netzhaut (Retina) wieder ortstreu ihre zugeordneten Zielneurone im Mittelhirndach (Tectum opticum). Zwischen Retina und Tectum bestehen räumliche (retinotopie) Zuordnungen. Nach wenigen Wochen sind diese hergestellt und der Fisch oder Frosch kann wieder sehen (vgl. Abb. 2.17). Fehlt ein Teil des Tectum, dann fällt dort die regenerierte retinale Karte entsprechend kleiner aus (Abb. 2.17C). Fehlt die Hälfte der Retina, dann breiten sich die Axone der Rest-Retina im Tectum weiter aus, das heißt die retinale Karte wird größer (Abb. 2.17B). Die Größe der retinalen Karte im Tectum hängt also vom Angebot der Retina und von dem vorhandenen Raum im Tectum ab. Die Retina bestimmt, welche Orte in der Karte eingetragen werden und das Tectum sieht hierfür den entsprechenden Raum vor.

Offensichtlich können die verletzten Neurone die Genprogramme für wachstumsfördernd-

de Zelloberflächenmoleküle (Zelladhäsionsmoleküle) der Embryogenese reaktivieren. Für die Wiederherstellung der retino-tectalen Verbindungen würden bereits vier verschiedene Gruppen solcher *Markermoleküle* in einem ortsspezifischen Mengenverhältnis vermutlich ausreichen.

Das Problem mit der Glia

Regenerationen wie bei Fischen und Fröschen sind bei Säugern nach Fertigstellung der Neuroarchitekturen im Zentralnervensystem unter normalen Bedingungen kaum möglich. Die Zellteilungsprozesse sind – wie beim Fisch – insgesamt abgeschlossen. Wenn eine Nervenzelle stirbt, ist ihr Verlust meist unwiederbringlich. Wurde ein Axon durchtrennt, dann wird es am Wiederauswachsen gehindert. Schuld an der mangelnden Regenerationsfähigkeit bei Säugern sind vor allem die Oligodendrogliazellen, die die Axone der Neurone des ZNS umhüllen und die Markscheide bilden. Sie sondern nämlich nach Abschluß der Embryogenese hemmende Substanzen ab, die für sprossende Axone regelrecht *einwanderungsfeindlich* sind. Bei Goldfischen bleiben Gliazellen stets *einwanderungsfreundlich*. Untersuchungen an Zellkulturen zeigen, daß die Oligodendrogliazellen der Säuger auch auf regenerierende Axone der Fische hemmend wirken, während Fisch-Gliazellen für Säuger-Axone regenerationsfördernd sind.

Therapien am Menschen, die bei Rückenmarksfaktur zur funktionellen Regeneration durchtrennter Axone führen sollen, sind daher mit großen Schwierigkeiten verbunden. Wie bereits erwähnt, wird spontane Regeneration durch wachstumshemmende Proteine der Markscheide (Oligodendroglia) verhindert. Die *Weißer Substanz* des Rückenmarks, in der mit Markscheiden versehene Axone verlaufen, verhält sich abweisend. Die *Graue Substanz* des Rückenmarks, in der die Nervenzellkörper liegen, wirkt dagegen eher anziehend.

Es ist nun wichtig zu wissen, daß sich die Markscheiden der peripheren Nerven regenerierenden Axonen gegenüber anders verhalten als die des ZNS. Sie sind stets einwanderungsfreundlich, denn die Markscheide wird von einem anderen Typ Gliazellen gebildet, den Schwann-Zellen. Solche Erkenntnisse gaben Anfang der achtziger Jahre Anlaß zu Pionier-

studien an Ratten, bei denen das Rückenmark vollständig durchtrennt und ein 5 mm großes Stück davon im Thoraxsegment T8 entfernt worden war. Es zeigte sich, daß die Lücke mit Hilfe eines Stück peripheren Nerven (zum Beispiel vom Ischiasnerv) überbrückt werden konnte: Die regenerierenden Rückenmarks-Axone drangen in das Implantat ein und wuchsen längere Strecken in diesem peripheren *Nerven-Bypass* außerhalb des Rückenmarks.

Nerven-Bypass nach Rückenmarksfraktur

Inzwischen ist die Regenerationsmethode an Ratten weiter präzisiert worden. Hierbei gilt es, die durchtrennten Rückenmarksstümpfe durch mehrere Stücke eines abgetrennten peripheren Nerven miteinander zu verbinden. Diese Nervensegmente werden von der einwanderungsabweisenden regenerierenden Weißen Substanz in Richtung einwanderungsfreundlicher Grauer Substanz angeordnet. Dazu dient zum Beispiel ein Gemisch aus Fibrin-Gewebekleber und Wachstums-Faktor aFGF (acidic fibroblast growth factor). aFGF ist normaler Bestandteil des Rückenmarks. Er wird von zerstörten Zellen abgegeben und scheint in Heilungsprozesse eingebunden zu sein.

Man hat herausgefunden, daß von den Oligodendrogliazellen das Protein NI-35/250 (neurite inhibitor, Molekulargewicht 35/250) als *Regenerationshemmer* abgegeben wird. Durch Einsatz von Antikörpern NI-1 gegen NI-35/250 läßt sich dessen hemmende Wirkung bei Ratten aufheben und die Axon-Regeneration durch Zugabe des neurotrophen Faktors NT-3 (Neurotrophin-3) weiter fördern.

Auf solche Weise konnten mehrere im Rückenmark verlaufende Trakte teilweise wieder funktionstüchtig gemacht werden. Im Anschluß an die Rückenmarksdurchtrennung waren die Ratten zunächst ab Thoraxsegment T9 querschnittsgelähmt und damit nicht fähig, ihre Hinterextremitäten zu bewegen. Im Gegensatz zu unbehandelten Kontrolltieren wurden die mit Nerv-Implantaten behandelten Tiere drei Monate später wieder bewegungsfähig. Einige zeigten nach 12 Monaten bereits kurze Phasen koordinierter Lokomotion. Mit Hilfe von Färbetechniken ließ sich zeigen, daß vom Rückenmark aufsteigende sensorische Bahnen und absteigende motorische Bahnen die implantierte

Tabelle 2.2: Eine Auswahl neuroprotektiver Faktoren für medizinische Anwendung. (Nach Nowak 1994)

Protein-Faktor	Anwendung	Status
NGF (nerve growth factor)	Peripherie, Nervendegeneration	Testphase
CNTF (ciliary neurotrophic factor)	Neuropathien	Testphase
TGF- β (transforming growth factor β)	Schließung retinaler Makulalöcher und Wundheilung	Test-Endphase
BDNF (brain-derived neurotrophic factor)	Lou Gehrig Krankheit	Testphase
ILGF (insulin-like growth factor)	Diabetes	Testphase

Nervenbrücke durchquerten, zum Beispiel der für die Willkürmotorik zuständige vom Cortex in das Rückenmark ziehende cortico-spinale Trakt.

Die Ergebnisse dieser Grundlagenforschungen rücken Behandlungschancen für querschnittsgelähmte Menschen erstmals in realistische Nähe (vgl. auch Kap. 6.3). Fortschritte der Medizin setzen hierbei voraus, daß die Prinzipien der Degeneration, Regeneration und Neuroprotektion weiter entschlüsselt werden.

In der Tabelle 2.2 sind einige Wachstums- und Differenzierungsfaktoren für klinische Anwendungen zusammengestellt. Bevor solche Wachstumsfaktoren in die Testphase gelangen, ist Grundlagenforschung erforderlich. Zum Beispiel wird bei Mäuse-Mutanten, die an Degenerationen ihrer motorischen Neurone leiden, die Bewegungsfähigkeit verbessert, wenn ihnen nach der Geburt CNTF verabreicht wird. Neurotrophin-4 (NT-4) fördert bei Ratten die Bildung und Erhaltung neuromuskulärer Synapsen nach Schädigung der Motoneurone. Die Wirkung wird durch motorisches Training unterstützt. Regeneration durchtrennter Motoaxone läßt sich durch den neuroprotektiven Faktor ILGF fördern. TGF- β kann als Zytokin oder als Wachstumsfaktor wirken und daher die Zellvermehrung hemmen oder stimulieren. Er spielt eine Rolle im Knochenstoffwechsel, in der Blutbildung und im Hormon- und Immunsystem. Bei der Wundheilung fördert TGF- β den Verschluß von Wunden und festigt die Narben. Ein wichtiges therapeutisches Einsatzgebiet sind zum Beispiel «offene Beine». Aber auch im Nervensystem kann er Schutzwirkung auf Neurone ausüben. Mit Hilfe von TGF- β lassen sich Löcher in der Netzhaut des menschlichen Auges verschweißen.

2.3 Altern und Zelltod

Frage altersbedingten Neuronenverlusts

Im Laufe des Alters werden wir vergeßlicher und lernen langsamer. Das ist ein normaler Pro-

zeß, den wir mit unseren Verwandten, den Rhesusaffen, teilen. Beruht diese «Senilität» auf einem sich täglich vollziehenden Absterben von Neuronen?

In den fünfziger Jahren wurden in einer Studie 20 Gehirne von verstorbenen Menschen jeder Altersstufe untersucht, von Neugeborenen bis zu 95jährigen. Schätzungen der Neuronenanzahlen wiesen darauf hin, daß der Cortex im Laufe des Alters bis zu 40 Prozent der Neurone verliert. Da diese Untersuchungen auf *Zelldichtemessungen* beruhten und die angewandte Präparationsmethode junge Cortexzellen stärker schrumpfen ließ als ältere, zeigten junge Gehirne zwangsläufig eine höhere relative Zelldichte.

Unter Berücksichtigung dieses Faktors fanden sich in späteren Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede in der *Zellzahl* zwischen normalen Gehirnen unterschiedlichen Alters, weder in dem für kognitive Funktionen maßgeblichen frontalen und temporalen Cortex, noch in dem am assoziativen Lernen beteiligten Hippocampus und dem entorhinalen Cortex.

Allerdings vermindert sich die Weiße Substanz im Laufe des Alters. Das weist auf Degenerationen im Bereich der Markscheide und auf die Abnahme von Myelin hin. Gerade im präfrontalen Cortex ist beim Problemlösen *Geschwindigkeit der Nervenleitung* gefragt, die beim alten Menschen bekanntlich nachläßt. Aber nicht das Cortex-Myelin allein, sondern weitere Faktoren beeinträchtigen das alternde Gehirn, wie zum Beispiel reduzierte Dichte von sogenannten NMDA-Rezeptoren, die eine wichtige Rolle bei Lern- und Gedächtnisleistungen im Cortex, Hippocampus und Cerebellum spielen, worauf in Kapitel 7.4 näher eingegangen wird. Auch sinkende Neurotransmitterspiegel –

für Glutamat, Dopamin und Acetylcholin – sind in Erwägung zu ziehen.

Im Gehirn gibt es verschiedene andere altersbedingte Veränderungen, die nicht krankhaft sind. Das Hirngewicht nimmt ab, das Hirnvolumen reduziert sich um etwa 3 Prozent pro Dekade (vor allem im Hippocampus), der Glukosespiegel sinkt, der Cortisolspiegel steigt (infolge mangelnder Rückkopplung), hohe Cortisolspiegel schädigen den Hippocampus (und damit die Konsolidierung des Gedächtnisses), der Testosteronspiegel sinkt (und damit zellwachstumsfördernde Prozesse), der Melatoninspiegel sinkt (und damit dessen neuroprotektive und Schlaffördernde Wirkung).

Wichtig jedoch ist die empirisch gesicherte Erkenntnis, daß Cortexneurone nicht in dem bislang vermuteten Maße altersbedingt absterben. Die positive Bilanz besteht darin, daß eine weitgehend erhaltene neurale Grundstruktur im Bedarfsfall therapeutische neuroprotektive Maßnahmen ermöglicht. Dazu gehört Training. Die Vermutung, daß auch körperliches Training die mentalen Funktionen stärkt, läßt sich experimentell belegen. Bei Ratten mit Laufradtraining zeigte sich im Hippocampus erhöhte Aktivität des Gens für den Nervenwachstumsfaktor BDNF (brain-derived neurotrophic factor). BDNF fördert nicht nur die Leistungsfähigkeit von Nervenzellen, sondern schützt auch solche Neurone vor ihrem Absterben, die (wie bei der Alzheimerischen Krankheit) Acetylcholin als Neurotransmitter verwenden.

Inzwischen mehren sich die Beweise dafür, daß in bestimmten Hirnbereichen erwachsener Säugetiere sogar Zellteilungsprozesse für Neuronennachschub sorgen. Das klassische Dogma, wonach die Teilungsfähigkeit der Neurone im ausgereiften Gehirn *überall* aufgehoben ist, erfährt damit Einschränkungen. So konnte mit Hilfe des Thymidin-analogen Zellteilungsmarkers BrdU gezeigt werden, daß sich die Vorläufer der Körnerzellen des Gyrus dentatus im Hippocampus erwachsener Ratten teilen. Ähnliches wurde auch bei erwachsenen Primaten, den Krallenaffen *Callithrix jacchus*, beobachtet, und es gibt Hinweise, daß solche Prozesse auch im Hippocampus des Menschen stattfinden. Über die Funktion von Zellteilungen im erwachsenen Gehirn ist noch wenig bekannt. Interessanterweise wird die Teilungsrate bestimmter hippocampaler Körnerzellen bei Kral-

lenaffen durch sozialen Streß (zum Beispiel durch einen dominanten Eindringling) drastisch gehemmt. Das Streßhormon Cortisol schädigt demnach nicht nur bestimmte Hippocampusneurone, sondern unterdrückt auch die Neubildung von Neuronen, was bei Langzeitstreß in einer Abnahme des Hippocampusvolumens zum Ausdruck kommen kann (vgl. auch Kap. 4.6). Vielleicht wird streßbedingter Neuronenverlust des Hippocampus durch neurale Zellteilungsprozesse während streßfreier Lebensweise wieder kompensiert.

Ungeklärt ist, welche Regulationsprozesse dafür sorgen, daß Neuronenverlust und Neuronenneubildung in einem akzeptablen Verhältnis zueinander stehen. Fraglich ist auch, wie die neuen Neurone die funktionellen Verbindungen der abgestorbenen «ablesen» und übernehmen. Diese Probleme stellen sich jedoch nicht nur im Hippocampus. Auf Prinzipien der Verkabelung von Neuronen während der Hirnentwicklung wurde oben bereits eingegangen (s. Kap. 2.2). Ständige Zellteilungsprozesse finden auch in der ausdifferenzierten Riechschleimhaut statt. Dort haben beim Menschen die ca. 30 Mio. Riechzellen (Rezeptorneurone) eine durchschnittliche Lebensdauer von nur 4 Wochen. Riechzellenverlust und Neubildungen aus Vorläuferzellen (Basalzellen) halten sich weitgehend die Waage. Interessanterweise wird unser Duftunterscheidungsvermögen durch die ständigen Neuverknüpfungen zwischen den verschiedenen nachwachsenden Riechzelltypen und den Neuronen des Riechkolbens (Mitrazellen, periglomäre Zellen) nicht gestört.

Alters-Gene

Organismen durchlaufen artspezifische Entwicklungsprozesse, die zur Reproduktionsreife führen. Nach der Evolutionstheorie besteht ein Bedarf, diese Fitness sichernden Prozesse genetisch zu programmieren. Zur *Lebenserhaltungsreserve* tragen verschiedene Faktoren bei, wie Stoffwechselkapazitäten, Streßantworten und Umwelteinflüsse. Dies ist mit Kosten – zum Beispiel für Energie – verbunden, die im natürlichen Selektionsprozeß für die Fitness nach Kosten/Nutzen abgerechnet werden.

In der freien Natur sind die Bedingungen, die über Leben und Tod eines Organismus ent-

scheiden – selbst innerhalb derselben Art – sehr vielfältig, wobei Individuen wohl relativ selten deshalb sterben, weil sie zu alt sind. Für eine «Uhr des Alterns» scheinen sich daher keine genetischen Programme herausgebildet zu haben. Es will jedoch scheinen, daß einzelne Gene die *Lebensspanne* beeinflussen und, daß die genetische Konstitution den Verlauf des Alterns mitbestimmt. *Alters-Gene* regulieren Prozesse der Erhaltung des Körpers und der Wiederherstellung, zum Beispiel nach Krankheit, aber auch in Streßsituationen. Die *Stabilität* der Alters-Gene ist genetisch festgelegt. Instabilität führt auf zellulärer Ebene zur Phase des Alterns.

Altern und Streßtoleranz

Ist Streßtoleranz der Schlüssel für ein langes Leben? Auskunft hierüber geben Untersuchungen an einem kleinen Fadenwurm, dem Nematoden *Caenorhabditis elegans*. Seine Lebensspanne beträgt 20 Tage. Von ihm wurde eine Mutante entdeckt, *Age-1*, deren Lebenserwartung um durchschnittlich 65 Prozent verlängert war bei normaler Dauer für Embryogenese, postembryonale Ontogenese und Reproduktionsperiode. Inzwischen sind weitere Alters-Mutanten beschrieben worden.

Die bisherigen Befunde legen den Schluß nahe, daß *Lebenserhaltungsprozesse* über die Stoffwechselkapazität genetisch reguliert werden. Stoffwechselaktivität ist jedoch mit der Produktion von aggressiven Sauerstoffspezies (Oxidantien wie H_2O_2) und folglich mit lebensbedrohendem «oxidativen Streß» verbunden. Dies weist auf ein komplexes Zusammenwirken zwischen Gen- und Umweltfaktoren hin. Möglicherweise reguliert *Age-1* eine Kollektion von Streßantwort-Genen, die für Anti-Oxidantien (Superoxiddismutase, Katalase) kodieren und damit Streßtoleranz bewirken. Tatsächlich ist die *Age-1* Mutante gegen Hitzeschocks und UV-Strahlung signifikant resistenter als die Wildform.

Bei Säugern spielt das Immunsystem eine zentrale Rolle in der Abwehr schädigender (Umwelt-)Einflüsse, wobei Streß auf das Immunsystem hemmend wirkt. Moderate Immunantworten sind mit der Lebenserwartung positiv korreliert. Sie werden bei Mäusen durch

eine kleine Anzahl von Genorten reguliert. Auch beim Menschen sind Genorte bekannt, die mit einer Verlängerung der Lebenserwartung verknüpft sind. Können solche Gene auch die Anfälligkeit für altersabhängige Krankheiten beeinflussen? Darüber scheinen Untersuchungen an Menschen erste Hinweise zu geben, die am Werner-Syndrom (WS) leiden, einer seltenen erblichen Krankheit, die durch das WS-Gen ausgelöst wird. Die Betroffenen altern schnell, werden teilweise schon mit 25 Jahren zu Greisen und sterben vor Vollendung des 50. Lebensjahres. WS-Patienten fehlt das Enzym Helicase, das die Synthese schützender Proteine vermittelt, die die DNA in ihrer Struktur stabilisieren. Instabilität führt zu Störungen im Erbmateriale und damit zum frühzeitigen Altern und Absterben der Zellen. Die Patienten entwickeln frühzeitig altersbedingte Arteriosklerose, Diabetis mellitus (Typ II) und Krebs, nicht jedoch unbedingt die Alzheimer'sche Krankheit.

Möglicherweise vergleichbare Vorgänge hat man an der Bäckerhefe studiert. Wenn ein für solche Schutzproteine verantwortliches Gen defekt ist, wird die DNA instabil und neigt dazu, ringförmige Strukturen zu bilden, was zum Altern der Zelle führt. Unterbindung dieses Prozesses verlängert die Lebensdauer der Hefezellen.

Von den etwa 80 Mio. Einwohnern der Bundesrepublik Deutschland waren 1993 etwa 1,3 Mio mindestens 85 Jahre alt und 50 000 Menschen 95 Jahre alt; 2040 rechnet man mit 750 000 Hundertjährigen. Auf der Suche nach Alters-Genen fand man, daß bei Senioren im Alter zwischen 90 und 100 Jahren ein bestimmtes Apo-Lipoprotein-a codierendes Gen *apo-E4* nur halb so häufig auftrat wie bei 65jährigen. Dieses in der Leber gebildete Protein steht im Zusammenhang mit der Bildung von Atherosklerose (Arteriosklerose).

Hormonspiegel und Altern

Alterungsprozesse hängen auch mit altersbedingten Änderungen des Hormonspiegels zusammen. Der Testosteronspiegel sinkt beim Mann nach dem 40. Lebensjahr um 1 Prozent pro Jahr. *Testosteron* fördert nicht nur die sexuelle Potenz, sondern auch das Zellwachstum und die Sauerstoffversorgung. Im Vergleich zu Frauen (durchschnittliche Lebenserwartung 79 Jahre) verzeichnen Männer (durchschnittliche

Lebenserwartung 72 Jahre) auch einen stärkeren Rückgang an Reserven des Hormons *Melatonin*, was sich auf die Schlafphasen auswirkt (vgl. Kap. 5.7). Mit der Reduktion des Tiefschlafanteils am Schlaf sinkt nämlich die Ausschüttung von Wachstumshormon, das für die Jungerhaltung (Haut, Muskeln, Knochen, Stoffwechsel) mitverantwortlich ist. Die höhere Lebenserwartung von Frauen gegenüber Männern erklärt sich auch dadurch, daß sie langjährig durch ihre *Östrogene* vor Streßfolgen, degenerativen Hirnerkrankungen und Herz-Kreislauf-erkrankungen geschützt sind, auch wenn der Östrogenspiegel im Alter sinkt.

Programmierter Zelltod

Bei der Hirnentwicklung unterscheidet man verschiedene Phasen: Induktion der Neuralplatte, Zellteilung und Zellvermehrung, Zellwanderung, Zellverbandbildung, Zellverknüpfung. Dem schließt sich selektiver Zelltod und selektive Eliminierung von Verknüpfungen an.

Während der Embryogenese bilden sich beim Menschen pro Minute Hunderttausende von Nervenzellen. Mit der Geburt ist die Teilungsphase weitgehend abgeschlossen. Dabei wurde zunächst wesentlich mehr produziert als später gebraucht. Redundanz ist offenbar eine notwendige Voraussetzung für die nachträglich einsetzende *programmierte Zelleliminierung*. Sie erfaßt, abhängig vom verfügbaren Volumen des Hirnbereichs, 15 bis 85 Prozent der angelegten Zellen. Darauf folgt ein zweiter Anpassungsschritt, die Eliminierung überflüssiger Verbindungen durch *Synapsenverlust*.

Vom Prozeß des Alterns zu trennen ist also das Phänomen, daß gebrauchsunfähige Zellen eine genetisch kontrollierte «Selbstmord»-Maschinerie aktivieren, die zum programmierten Zelltod führt (programmed cell death, PCD), auch *Apoptose* genannt. Hierbei handelt es sich um einen geordneten, geregelten Abbau aller Bestandteile der Zelle: Kernfragmentierung, Zellfragmentierung, Phagocytose und Recycling. PCD ist nicht auf Neurone bei der Hirnentwicklung beschränkt. Das Prinzip wird auch auf andere (defekte oder fremde schädliche) Zellen angewandt. Es ist phylogenetisch uralt. Die Aktivierung des Programms hängt von extrazellulären Signalen im Gewebeverband oder ei-

ner Zellaggregation ab. Der Selektionsvorteil von PCD könnte darin bestehen, die fittesten Zellen auszuwählen, den Zellzyklus zu regulieren und die Zellzahl zu optimieren. Über Leben und Tod einer Zelle entscheidet offenbar die Balance zwischen erhaltenden und vernichtenden Prozessen. Normalerweise besteht ein geregeltes Gleichgewicht (Homöostase) zwischen Aufbau bzw. Erhaltung und Abbau.

Probleme treten auf, wenn ein solches Suizid-System außer Kontrolle gerät. Fehlgesteuerte PCD kann neurodegenerativen Krankheitsprozessen zugrundeliegen (zum Beispiel Morbus Parkinson, Alzheimer, Multiple Sklerose). Damit stellt sich aber auch die Frage, warum der Organismus PCD nicht gezielt gegen Krebsgeschwüre einsetzt.

Voraussetzung für therapeutische Überlegungen ist zunächst die Aufklärung der PCD-Signalkette. Es ist zum Beispiel bekannt, daß Killerzellen des Immunsystems Substanzen abgeben (tumor necrosis factor, TNF), die an TNFR1-Rezeptoren der Membran einer gefährlichen virusinfizierten Zelle andocken (Abb. 2.11). In der Zelle wird durch Interaktion mit zugeordneten Proteinen (TNF-receptor associated-death-domain, TRADD) eine Proteasenfamilie aktiviert (Interleukin-1 β converting enzyme, ICE). Jene startet eine Reaktionskaskade, die die

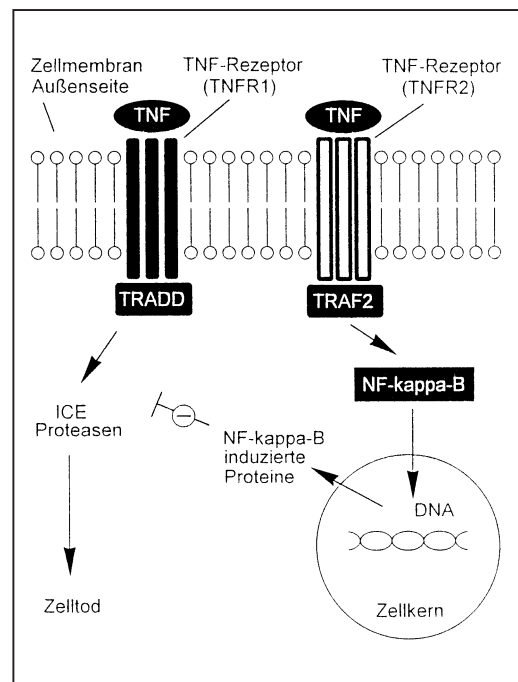


Abb. 2.11 Beispiel für programmierten Zelltod. Apoptose und Anti-Apoptose. (Nach K. Sutliff in Barinaga 1996)

Zelle tötet. Von diesem PCD-Signalweg gibt es bei verschiedenen Zellen Abwandlungen.

Man kennt inzwischen auch Proteine, die in diesen TNF-Signalweg eingreifen und den Zelltod verhindern. Die Bildung eines solchen Hemmproteins wird ebenfalls von TNF, jedoch über den Rezeptor TNFR2 veranlaßt. Zunächst wird Protein TRAF2 (TNF receptor-associated factor) aktiviert, das seinerseits NF-kappa-B (nuclear factor kappa B) steuert. Jenes schaltet im Zellkern Gene an. Die Proteinprodukte hemmen den PCD-Signalweg. Knock-out-Mäuse, denen NF-kappa-B fehlt, sterben nach der Geburt, weil ihre Leberzellen zerstört sind. Ist ein entsprechendes Genprodukt beim Menschen mutiert, werden zum Beispiel die Motoneurone des Rückenmarks während der Embryogenese zerstört. In der Tumorforschung hofft man, durch gezielten Einsatz von spezifischen NF-kappa-B Hemmern die Krebszellen für Bestrahlung und Chemotherapie empfindlicher und für PCD damit gezielt empfänglicher zu machen.

Schlaganfall: Wenn PCD fehlgestartet wird

Programmierter Zelltod PCD erfüllt bei der Entwicklung des Nervensystems und in der Immunabwehr wichtige Aufgaben. Verheerend sind die Auswirkungen, wenn er außer Kontrolle gerät oder durch einen falschen Anlaß gestartet wird wie beim Schlaganfall (Hirnschlag).

In der Bundesrepublik Deutschland erleiden etwa 300 000 Menschen pro Jahr einen Schlaganfall. Die Symptome sind Lähmungen und Störungen der Bewegungskoordination, der Sprache und der Wahrnehmung. Ursache ist ein Gefäßverschluß im Gehirn infolge einer Thrombusbildung, bei dem sich Blutplättchen (Thrombozyten) zusammenballen. Das Gehirn reagiert sehr empfindlich auf Verminderung der arteriellen Blutversorgung (Ischämie). Beim Schlaganfall treten wenige Sekunden nach der Ischämie im Bereich der Durchblutungsstörung Beeinträchtigungen der Nervenfunktion auf. Stunden später setzt eine zerstörerische Signalkaskade ein, die den Zelltod im betroffenen Hirngewebe bewirkt und bleibende Schäden hinterlassen kann.

Welche molekularen Vorgänge führen beim Schlaganfall zum Tod von Nervenzellen? Neurone reagieren bei Gefäßverschluß vehement auf den Mangel an Energienachschub, indem sie Glutamat unkontrolliert freisetzen. Dadurch werden nachgeschaltete und benachbarte Neurone abgetötet.

Folgende Signalkaskade wird zum Beispiel diskutiert:

- überschießende Glutamatausschüttung
- Glutamatbindung an NMDA-Rezeptoren
- starke Membrandepolarisation
- starker Ca^{2+} -Einstrom in die Zelle
- Synthese von Stickoxid (NO)
- NO-Radikale schädigen die DNA
- Aktivierung des Enzyms PARS (Polyadenosin-5'-diphosphoribose-Synthetase)
- Entzug von Energie (in Form von ATP)
- Zelltod

Ein weiterer Weg ist denkbar: Unter dem Einfluß der starken Glutamat-Rezeptor-Aktivierungen wird das Protein NF-Kappa-B/Rel gebildet. Dieser Transkriptionsfaktor aktiviert Gene, die an Entzündungsreaktionen beteiligt sind und Zellen abtöten.

Möglicherweise wirken Gliazellen bei der Glutamatfreisetzung mit. In Gewebekulturen wurde nachgewiesen, daß Astrozyten durch den Neurotransmitter der Neurone angesprochen werden. Die Gliazellen reagieren darauf mit der Ausschüttung von Glutamat, das wiederum den Ca^{2+} -Einstrom in die Neurone erhöht. Unter normalen Bedingungen ist das förderlich. Beim Schlaganfall kann dies allerdings die negativen Effekte verstärken.

Das Anstoßen der Signalkaskade für den Zelltod erfolgt erst mehrere Stunden nach dem Schlaganfall, so daß die Zeit in den ersten Stunden (vor allem die erste Stunde) therapeutisch erfolgreich genutzt werden kann: Den Kopf kühlen, den ischämischen Bereich so schnell wie möglich mit Sauerstoff versorgen, Medikamente verabreichen, die das Blutgerinnsel auflösen.

In der therapieorientierten Grundlagenforschung werden zur Zeit verschiedene Wege diskutiert:

- a) Zur Drosselung der überschießenden Glutamatreaktion bieten sich Glutamat-Rezeptor-Blocker an, die als Antagonisten die Bindung von Glutamat an dessen Rezeptor verhindern. Unter den Glutamatrezeptoren gibt es – genetisch bedingt – jedoch zahlreiche verschiedene, kombinierbare Untereinheiten. Hierbei zeigte sich, daß die klassischen Antagonisten NMDA, AMPA und Kainat zu unspezifisch sind und zu starke negative Nebenwirkungen auslösen. Verträglichere Blocker sind in der Erprobung.
- b) Ein verträglicher Ca^{2+} -Ionenkanal-Blocker ist das aus dem Giftsekret der Schnecke *Conus magnus* isolierte Conopeptid SNX-111. Diese Substanz war in Rattenversuchen mit künstlich induzierter Hirndurchblutungsstörung erfolgreich, selbst dann, wenn sie mehrere Stunden nach der künstlichen Ischämie verabreicht wurde.
- c) In Zellkulturen konnten Neurone aus dem Kleinhirn der Ratte vor dem schädigenden Glutamateinfluß ge-

schützt werden, wenn dem Medium Acetylsalicylsäure (Aspirin) zugesetzt wurde. Das Ergebnis ließ sich reproduzieren an Gewebeschnitten des Hippocampus. Acetylsalicylsäure senkt die Konzentration des Transkriptionsfaktors NF-Kappa-B/Rel auf ein für die Zelle unbedenkliches Maß.

d) Drosselung des Hirnstoffwechsels durch Unterkühlung auf 30°C (Hypothermie) verringert die Glutamatfreisetzung, vermindert das Ausmaß neurobiologischer Aussäuerscheinungen, stabilisiert die Blut/Hirn-Schranke, verhindert dadurch Hirnswellungen und erhöht die Überlebensrate. Damit stellt sich die Frage, ob die Winterschläfer unter den Säugern, deren Hirndurchblutung während der Winterruhe drastisch reduziert ist, eine natürliche Ischämie-Toleranz besitzen. Beim Perlzeisel *Citellus suslicus*, das sich während der Winterruhe in seiner verschlossenen Erdhöhle aufhält, sinkt die Körpertemperatur während des Winterschlafs auf 1,8 bis 2°C, die Durchblutung in den meisten Hirnbereichen bis auf 10 Prozent und die Atmung auf 2 bis 15 Atemzügen pro Minute (bei Außentemperaturen über Null Grad). Im Nucleus habenulae des Zwischenhirns – der den Winterschlaf überwacht – vermindert sich die Durchblutung dagegen nur auf 80 Prozent. Offenbar wird das Absinken der Hirndurchblutung durch das Absinken der Körpertemperatur besser überstanden. Diejenigen unter den Säugetieren, die keinen Winterschlaf halten, tolerieren jedoch über mehrere Wochen bestenfalls eine Reduktion der Körpertemperatur auf etwa 30°C. Vermutlich findet bei Winterschläfern eine aktive Regulation verschiedener Prozesse statt. Nach solchen regulierenden Hormonen wird derzeit für therapeutische Einsätze beim Schlaganfall ebenfalls gesucht.

Hirnfunktionen nach Herzstillstand

Durch plötzlichen vorübergehenden Sauerstoffmangel kann sich beim Menschen ein dauerhafter Zustand der Bewußtlosigkeit ergeben, bei dem der Tag/Nacht-Rhythmus, das Öffnen und Schließen der Augen, die grundlegenden Reflexe, die Funktionen des Hirnstamms und die Regulation von Atmung und Kreislauf erhalten bleiben. Da diese vegetativen Funktionen noch vorhanden sind, spricht man von einem *persistierenden vegetativen Status*. Bewußte Äußerungen werden jedoch nicht gezeigt. Durch Magensondenernährung können diese Patienten viele Jahre überleben. Es gibt Patienten, die nach mehr als drei Monaten (im Extremfall nach 36 Monaten) das Bewußtsein wiedererlangten und nach einer Rehabilitation kommunizieren und sich bewegen können, wenn auch teilweise mit schweren Behinderungen.

Mit dem Ende jeglicher Hirntätigkeit fällt die Steuerung der Körperorgane und ihre Wechselwirkung untereinander aus. Atmung und Kreis-

lauf müssen dann künstlich in Gang gehalten werden. Im Gehirn treten Degenerationen ein. *Hirntod* bei gleichzeitig künstlich aufrechterhaltener Durchblutung des Organismus ist durch klinische Untersuchungen feststellbar. Dazu gehören elektrophysiologische Messungen der Hirnaktivität und bildgebende Verfahren über den Zustand der Hirndurchblutung und des Hirnstoffwechsels.

Alzheimersche Krankheit

Dank der modernen Medizin hat sich die durchschnittliche Lebenserwartung der Menschen verlängert. Damit verbunden ist der Anstieg einer schweren Krankheit, die im Alter bei manchen Menschen auftritt: Morbus Alzheimer (Alzheimer's disease, AD). Der Nervenarzt Alois Alzheimer fand zu Beginn dieses Jahrhunderts im Gehirn geistig verwirrter Kranker bestimmte Ablagerungen, nämlich die aus β -Amyloid bestehenden «senilen Plaques». Demenz tritt ein aufgrund neurodegenerativer Defekte im Hippocampus und dem benachbarten entorhinalen Cortex, verbunden mit einem Defizit des Neurotransmitters Acetylcholin. Betroffen sind weltweit 17 bis 20 Mio. Menschen. In Deutschland rechnet man für 1997 mit fast 1 Mio. Erkrankungen und prognostiziert bis zum Jahr 2000 einen Anstieg auf das Doppelte.

Lange Zeit glaubte man, AD sei ein spezieller, durch das Altern hervorgerufener Prozeß. Die Alzheimersche Krankheit tritt in einer bestimmten Altersspanne zunehmend auf (Tab. 2.3), sie wird jedoch nicht durch das Alter ausgelöst. Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens soll sogar nach Vollendung des 85. Lebensjahres sinken.

Im Jahre 1991 wurde entdeckt, daß AD durch einen Gendefekt auf dem Chromosom 21 (bekannt als Trisomie 21, Down Syndrom) ausgelöst wird. Inzwischen ist bekannt, daß Genmutationen in vier verschiedenen Chromosomen (21, 19, 14 oder 1) zur familiären AD führen (Tab. 2.3). Auslöser sind dementsprechend vier mutierte Proteine: β APP, apoE4, und die Preseniline PS1 und PS2. Etwa 80 Prozent der AD-Patienten besitzen Mutationen auf Chromosom-14 und nur etwa 2 bis 3 Prozent auf Chromosom-21. Im Jahre 1995 fand man heraus, daß es sich bei AD-Patienten mit Mutatio-

Tabelle 2.3: Alzheimersche Krankheit (AD) und Genmutationen. (Nach Selkoe 1997)

Chromosom	Gen-Defekt	Ausbruch von AD ab Lebensjahr	A β Phänotyp
21	β APP-Mutationen	50	Starke Produktion von A β oder A β_{42} Peptiden
19	apoE4 Polymorphismus	60 oder später	Hohe Dichte an A β -Plaques
14	Presenilin-1 Mutationen (PS1)	40–50	Starke Produktion von A β_{42} Peptiden
1	Presenilin-2 Mutationen (PS2)	50	Starke Produktion von A β_{42} Peptiden

nen auf Chromosom-1 um Wolga-Deutsche handelt, die 1760 aus Hessen ausgewandert sind. Die Mutation entstand wahrscheinlich erstmals bei einem gemeinsamen Vorfahren.

Zum AD-Krankheitsbild gehört die starke Bildung diffuser unlöslicher axonaler Plaques. Es handelt sich meist um 42-Aminosäuren lange Oligopeptide. Sie heißen β -Amyloid oder kurz A β und entstehen aus dem Vorläuferprotein β APP, das in den Zellmembranen der Neurone lokalisiert ist. Es wird dort normalerweise gebildet, zum Beispiel für die Herstellung von Zellkontakten, aber auch für Reparaturprozesse im Gewebe, vor allem im Zwischenzellraum (extrazelluläre Matrix). β -Amyloid ist ein Bruchstück des in die Membran eintauchenden und ein Stück über die Membran hinausragenden APP-Rezeptors.

Auch beim Auf- und Abbau des APP-Rezeptors entsteht β -Amyloid, normalerweise jedoch nur in geringem Maße. Vermutlich hat die Alzheimersche Krankheit etwas mit der Struktur und dem Stoffwechsel des APP-Rezeptors zu tun. Dann können diese Rezeptoren – genetisch bedingt – offenbar nicht anders abgebaut werden, als daß in großem Umfang β -Amyloid anfällt. Wird in Zellkulturen ein mutiertes Rezeptor-Gen gesunden Neuronen eingepflanzt, dann bilden die Neurone vermehrt β -Amyloid. Neue Forschungen weisen darauf hin, daß der Rezeptor Signale seiner Umgebung an ein intrazelluläres G-Protein übermittelt. Der fehlerhafte Signaltransfer löst die β -Amyloidbildung und den Zellzerstörungsprozeß aus. Demnach wäre der Signalfehler im Rezeptor für das Neuron tödlich. Die Plaques unterstützen den Tod der Zelle.

Eine andere Hypothese geht davon aus, daß die Plaque-Produktion durch fehlgesteuerte Interaktion zwischen Neuronen und Mikrogliazellen entsteht. Sie wird zum

Beispiel vermittelt durch Nervenzell-membrangebundenes β APP und Gliazell-membrangebundenes PS1. Diese Proteine treten im Gehirn normalerweise an den Zellmembranen auf. Die β APP-PS1-Adhäsion löst eine Signalkette aus, die bei normalen Membranproteinen nicht unmittelbar zur Produktion von A β führt, wohl aber bei den mutierten Proteinen. Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, daß mutiertes PS1 ein Enzym aktiviert, das die A β -Plaques von β APP abspaltet.

Folgende neuropathogene Signal-Kaskade ist denkbar:

Gendefekt \rightarrow

- \rightarrow Anstieg von A β -Peptiden im Hippocampus und benachbarten Cortex
- \rightarrow Akkumulation von selbstaggregierenden A β_{42} Peptiden
- \rightarrow Bildung von zunächst löslichen, dann partikulären diffusen Plaques aus A β_{42}
- \rightarrow Aktivierung von Mikrogliazellen und Astrozyten
- \rightarrow Aktivierung von Zytokinen und Akutephase-Proteinen
- \rightarrow inflammatorische Reaktionen und neurotoxische Reaktionen von A β -Fibrillen
- \rightarrow lokale Verletzung von Neuronen
- \rightarrow starke Stoffwechselaktivierung
- \rightarrow Oxidantien H₂O₂, freie Radikale
- \rightarrow Synapsenverlust, Neurotransmitter-Defizit, Zelltod

Daß Gliazellen an der Alzheimerschen Krankheit beteiligt sein könnten, zeigen Versuche mit Zellkulturen. Mikrogliazellen lassen sich durch β -Amyloid anregen, reaktive Sauerstoffspezies und Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) als Zellgifte abzugeben. Werden der Zellkultur anschließend Nervenzellen zugefügt, gehen diese zugrunde. Für neuroprotektive Therapien ergeben sich verschiedene Ansatzpunkte:

- Proteasehemmer unterbinden die Bildung von A β aus β APP
- Komplexbildner binden sich an A β und verhindern die Entstehung von A β -Fibrillen
- Anti-inflammatorische Stoffe (z.B. Aspirin) hemmen die Aktivierung der Mikroglia
- Antioxidantien (z.B. Vitamin A, C und E) wirken als Radikalfänger

Prionen

Die typische Creutzfeldt-Jakob-Krankheit tritt im Alter auf. Sie wird durch Prionen-Proteine ausgelöst. Prionen sind Erreger schwerer Degenerationsprozesse im Gehirn von Säugern: Scrapie (Schaf); Rinderwahnsinn oder Bovine spongiform encephalopathy BSE (Rind); Creutzfeldt-Jakob-Krankheit CJK, Gerstmann-Sträussler-Scheinker-Krankheit GSS, Fatal familial insomnia FFI (Mensch). *Prionenprotein* – bei allen Säugern vom *PrP*-Gen kodiert – tritt normalerweise als PrP^{C} in gesunden Zellen auf. Es entartet zum PrP^{Sc} , indem es seine Molekülform verändert, und es vermehrt sich, indem es seine Molekülform (Gestalt) entsprechenden intakten Proteinen seines Typs aufzwingt. Damit wirkt es als Infektionserreger. Das Verschleppen des veränderten Proteins von Zelle zu Zelle entspricht quasi einer Vererbung auf Eiweißbasis. Im Gegensatz zu PrP^{C} ist PrP^{Sc} resistent gegen Proteasen. Es dringt in Nervenzellen ein und bildet dort unter anderem polymere Substanzen, die die Neurone zerstören ohne, daß inflammatorische (entzündliche) Reaktionen auftreten. Es bleibt zu prüfen, ob der zu den Prionen zählende Erreger der BSE normale Proteine des Menschen in infektiöse Prionen umzuwandeln vermag. Die bisherigen Untersuchungsergebnisse schließen eine solche Möglichkeit nicht aus. BSE ist durch Nahrung experimentell übertragbar auf Rinder, Schafe, Ziegen, Schweine, Nerze und Mäuse.

Zur Beantwortung der Frage der Übertragbarkeit von BSE auf Primaten, wurden 50 bis 100 mg Hirnsubstanz BSE-kranker Rinder in das Gehirn von Makaken injiziert. Die Gehirne der Affen zeigten nach drei Jahren schwammartige Veränderungen und klumpenartige Plaque-Ablagerungen aus infektiösen Prionen, die der neuen «untypischen BSE-Variante» ähnlich sind. In entsprechenden Versuchen ließen sich bei Affen Veränderungen im Gehirn auslösen, die der CJK gleichen. Menschliches infektiöses PrP^{Sc} schädigt auch in Kultur gehaltene Neurogliazellen anwesend sind, was der Situation im Gehirn entspricht.

Prionen wurden auch in der Bierhefe entdeckt. Dabei handelt es sich um die mutierte Version des am Stoffwechsel beteiligten Proteins Ure 2p. Das mutierte Protein ist im Stoffwechsel inaktiv, es zwingt jedoch intakte

Moleküle der eigenen Art, dieselbe funktionslose Form anzunehmen und sich entsprechend zu verhalten. Dies eröffnet möglicherweise grundlegende Untersuchungen für Therapien mit Stoffen, die Proteine in ihrer Form stabilisieren. Prinzipiell verfügt der Organismus über sogenannte *Gouvernanten-Proteine*, die andere Proteine schützen. Inzwischen hat man herausgefunden, daß sich bei der Hefe die Signalkaskade, die zur Gestaltänderung des Proteins führt, durch Guanidiniumchlorid stoppen läßt.

2.4 Abstammung des Menschen und Entwicklung der Großhirnrinde

Der prähistorische Mensch

Auch die Evolution zum Menschen hat sich weniger graduell als punktuell vollzogen. Die ersten Säuger traten vor etwa 150 Mio. Jahren auf, die ersten Affenähnlichen vor etwa 25 Mio. Jahren und die gemeinsamen Vorfahren von Menschenaffen und Menschen vor 5–8 Mio. Jahren. Die Menschartigen (Familie der Hominiden) erschienen mit der Gattung *Australopithecus* vor 3 bis 4 Mio. Jahren in Ostafrika. Sie bewegten sich bereits im aufrechten Gang, wodurch die Hände für andere Tätigkeiten einsetzbar waren. Einige Arten lebten zeitlich überlappend (Abb. 2.12), verschwanden wieder, neue traten auf wie *Homo habilis* vor ca. 1,7 Mio. Jahren in Tansania.

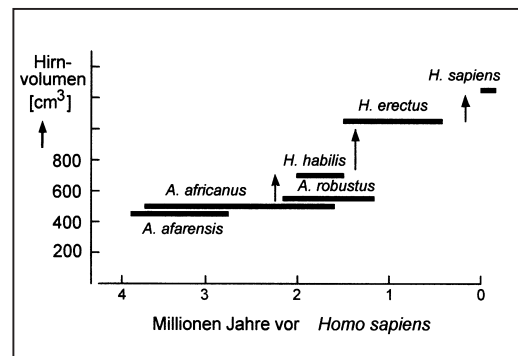


Abb. 2.12 Vergrößerung des Gehirnvolumens bei den Hominiden im Laufe von etwa 4 Mio. Jahren. Das Körpergewicht von *A. africanus* wird auf 30 kg geschätzt, das der übrigen Hominiden auf 50 kg. (Adaptiert nach Eccles 1978; Stanley 1981; Johnson and Edey 1992)

H. habilis lebte teilweise zeitgleich mit *Australopithecus africanus* und *A. robustus*. Er war etwa 1,50 m groß, wog ca. 50 kg, stellte Steinwerkzeuge her und zeichnete sich gegenüber *Australopithecus* durch größere Hirnmasse aus (Abb. 2.12). Vielleicht bot dies Selektionsvorteile für manuelle Fertigkeiten, zum Beispiel den Werkzeuggebrauch.

H. habilis wurde vor etwa 1,6 Mio. Jahren «abgelöst» von *H. erectus*. Der deutliche Volumenzuwachs seines Gehirns (bei etwa gleichem Körpergewicht) mag mit der Weiterentwicklung manueller Geschicklichkeit zusammenhängen. Möglicherweise bildete ein optimiertes Venen-gefäßnetz die Voraussetzungen für das größere Gehirn.

Homo sapiens tauchte vor etwa 100 000 Jahren in Nordafrika und Asien auf, in Europa vor etwa 40 000 Jahren. Über seine Entstehung – parallel an verschiedenen geographischen Orten oder von einem gemeinsamen Vorfahren abstammend – gibt es verschiedene Hypothesen, auf die hier nicht näher eingegangen werden soll.

Fraglich war lange Zeit, ob es sich beim Neanderthaler um ein Bindeglied zwischen *H. erectus* und *H. sapiens* handelt. Ein Vergleich seines Erbmaterials mit dem von modernen Menschen hat jedoch inzwischen ergeben, daß *Homo neanderthalensis* – 1856 bei Düsseldorf gefunden – kein Vorfahre des heutigen Menschen ist, sondern aus einer Seitenlinie stammt, die sich in der Evolution nicht durchgesetzt hat. Der gemeinsame Urahn von *H. sapiens* und *H. neanderthalensis* soll vor etwa 600 000 Jahren gelebt haben.

Die Evolution des Gehirns des Menschen vollzog sich vermutlich punktuell in drei Hauptsprüngen (Abb. 2.12):

- | | | |
|-------------------------|---|--------------------------|
| (1) <i>A. africanus</i> | → | <i>H. habilis</i> |
| (2) <i>H. habilis</i> | → | früher <i>H. erectus</i> |
| (3) <i>H. erectus</i> | → | <i>H. sapiens</i> |

Hierfür spricht die Tatsache, daß keine Übergangsformen gefunden wurden.

Evolution der Intelligenz

Hat sich Intelligenz in der Phylogenese graduell oder punktuell entwickelt?

Intelligentes Verhalten beruht auf Einsicht. Hierbei spielt Geschwindigkeit im Problemlösen eine Rolle, jedoch nicht die einzige. Einsicht ist die Fähigkeit, Erfahrungen aus anderen Zusammenhängen zu kombinieren und für die Lösung eines Problems in einem neuen Kontext einzusetzen. Klassische Beispiele sind Beobachtungen an Schimpansen, die Kisten übereinander stapelten, um einem Bananenbündel an der Käfigdecke näherzukommen. Als dies nicht ausreichte, steckten sie Bambusstäbe ineinander und angelten die Bananen mit dem verlängerten Stock herunter. Die Schimpansen wandten hier Wissen an, das sie in anderen Zusammenhängen beim Spielen mit Kisten und Stöcken durch Versuch und Irrtum erworben hatten.

Affen lernen relativ schnell, *Prinzipien* zu erkennen, diese zu abstrahieren und sie generalisierend auf entsprechende andere Aufgaben anzuwenden. Sie lassen sich zum Beispiel darauf dressieren, einen Gegenstand A (belohnt) gegenüber einem anderen Gegenstand B (unbelohnt) zu bevorzugen. Entsprechend lernen sie im Umkehrversuch, B (belohnt) gegenüber A (unbelohnt) zu bevorzugen. Sie abstrahieren das Prinzip der Umkehrung, um es dann bei weiteren Umkehrversuchen einzusetzen. Solche Fähigkeiten finden wir prinzipiell auch bei anderen Säugern. Rhesusaffen sind jedoch in der Geschwindigkeit des *Abstrahierens* und *Generalisierens* weitaus überlegen:

Rhesusaffe → Totenkopffaffe → Katze → Ratte

Solche Leistungen treffen wir aber auch unter den Vögeln an, zum Beispiel dem afrikanischen Graupapagei (*Psittacus erithacus*), dessen kognitive Fähigkeiten denen von Menschenaffen vergleichbar sein sollen [Sauropsiden – zu ihnen gehören Reptilien und Vögel – und Säuger haben sich in der Stammesgeschichte von einem gemeinsamen Vorfahren ausgehend getrennt entwickelt]. Der Mensch übertrifft jedoch alle deutlich.

Diese Tests könnten zu der Annahme verleiten, daß sich Intelligenz in der Evolution graduell entwickelt hat. Entscheidend ist hierbei, wie Intelligenz definiert wird. Man versteht darunter nämlich auch die Fähigkeit, über eigene Gedanken und über die Vorstellungen und Absichten anderer nachzudenken. Die Fähigkeit,

sich in solchen «Gedankenwelten» zu orientieren, eigene Gedanken miteinander kommunizieren zu lassen, Gedankenexperimente durchzuführen, zu kalkulieren, zu optimieren etc., ist in der Evolution vermutlich punktuell mit dem Menschen erstmals aufgetreten. Diese Fähigkeit hängt mit der Ausbildung der Sprachzentren im Temporallappen und mit der Differenzierung des Frontallappens zusammen (vgl. Kap. 4.5, 7.7 und 7.8). Der präfrontale Cortex ist beim Menschen, verglichen mit Menschenaffen, disproportional groß ausgebildet. Das Verhalten autistischer Menschen, die über ihre eigenen Gedanken oder die Vorstellungen anderer vermutlich nicht (oder nur kaum) nachdenken können, scheint unter anderem auf Funktionsstörungen des Frontallappens zu beruhen.

Verhaltensuntersuchungen an Kindern zeigen, daß sie im Alter zwischen 3 bis 5 Jahren das Zustandekommen von Wissen, Vermutung und falscher Vermutung erwerben. Sie wissen, daß eine Person, die in eine Schachtel schaut, Kenntnis vom Inhalt der Schachtel gewinnt, und umgekehrt. Schimpansen können entsprechende nichtverbale Aufgaben zwar nach anfänglichen Zufallsentscheidungen bewältigen, jedoch ohne hierbei die Verbindung zwischen Wahrnehmung und Wissen herzustellen und in einem anderen Kontext anzuwenden. Vierjährige Kinder entscheiden dagegen meist mit dem ersten Versuch richtig, während Dreijährige zufällig wählen. Dreijährige können jedoch – ähnlich wie Schimpansen – aus dem Verhalten anderer deren emotionales Begehren ablesen.

Corticales Entwicklungspotential

Zur Frage, welche Hirnbereiche phylogenetisches Entwicklungspotential für Wahrnehmung und Intelligenz zur Verfügung stellen, sei eine Untersuchung genannt, in der die Größe verschiedener Hirnbereiche – Medulla oblongata, Hippocampus, Striatum, Neocortex etc. – jeweils auf die Hirngröße bezogen wurde. Berücksichtigung fanden

- Artenvielfalt: 131 Säuger-Arten
- Lebensräume: Boden, Höhlen, Bäume, Wasser, Luft
- Hirnvolumen: 58 bis 1 252 000 mm³

- Neocortexfläche 4 bis 1200 cm²
- Körpergewicht: 2 bis 105 000 g

Das Ergebnis überrascht (Abb. 2.13). Es bestehen lineare Beziehungen zwischen dem Logarithmus des Volumens eines Hirnbereichs und dem Logarithmus des gesamten Hirnvolumens. Die Steigungen der zugeordneten Regressionsgeraden unterscheiden sich hierbei nicht wesentlich mit einer Ausnahme: Für den *Neocortex* ist die Steigung deutlich am größten. Demnach sind relativ kleine Änderungen des Gesamthirnvolumens mit relativ großen Veränderungen des Neocortexvolumens verbunden.

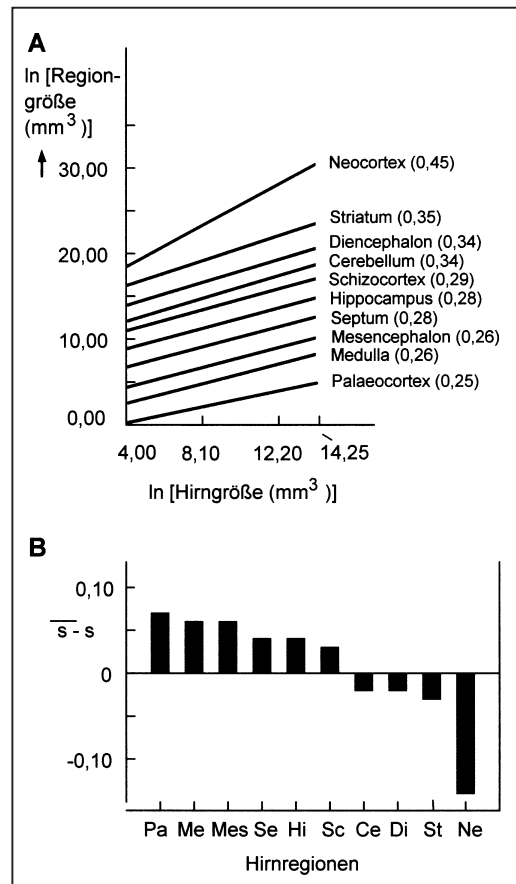


Abb. 2.13 A) Korrelation zwischen dem natürlichen Logarithmus (ln) des Volumens einer Hirnregion und dem natürlichen Logarithmus des Hirngesamtvolumens für 131 Säugerarten. Die Zahlen in Klammern geben die Steigungen (s) der zugeordneten Geraden an. Die Abstände der Geraden sind willkürlich. B) Differenz zwischen der Steigung s und dem Mittelwert (Adaptiert nach Finlay and Darlington 1995)

Vermutlich beruht die Sonderstellung des Neocortex auf der Eigenschaft eines *Allzweck-systems*. Es erlaubt dem Organismus, ein Extraangebot an Hirnstruktur und Rechenkapazität für Zwecke zu nutzen, für die es in der Evolution nicht selektiert worden ist. Dieses Extraangebot ist funktionell nicht vollständig ausdifferenziert. Darin besteht offenbar der biologische Vorteil. Die Fitness kann durch anpassungsfähige kognitive sensomotorische und kognitive Leistungen verbessert und gesichert werden.

Ursprung des Neocortex

Die größten evolutionären Änderungen des Wirbeltiergehirns finden im Telencephalon statt. Damit stellt sich die Frage nach Homologien von Hirnbereichen. Welche Hirnbereiche lebender Wirbeltierarten entsprechen sich phylogenetisch und sind damit einander *homolog*? Welche dagegen sind *analog*, das heißt homoplastisch? Beim Neocortex (Isocortex) handelt es sich um eine Errungenschaft der Säuger. Zur Frage nach seinem Ursprung gibt es hauptsächlich zwei Hypothesen:

Die Mantel-Hypothese geht davon aus, daß die Amphibien einerseits und die Säuger und Sauropsiden (Reptilien, Vögel) andererseits einen gemeinsamen Vorfahren hatten, dessen Telencephalon im Grundaufbau dem der heute lebenden Amphibien entsprach (Abb. 2.14, oben; vgl. Farbtafel VI, Ba; S. 45): Das telencephale Dach gliederte sich in das laterale olfactorische Pallium (Lp), dorsale Pallium (Dp) und mediale hippocampale Pallium (Mp) [Pallium, lt. = Mantel]. Das darunter liegende Subpallium gliederte sich in das laterale Striatum (St), ventrale olfactorische Tuberculum (Ot) und mediale Septum (Se). Von diesem Vorfahren aus gibt es zwei verschiedene Entwicklungslinien

- bei den *Sauropsiden* entwickelt sich das Telencephalon überwiegend kompakt, wulstartig nach innen; dazu differenziert sich das Lp zum dorsalen ventrikulären Kamm Dvr (dorsal ventricular ridge [ridge, engl. = Kamm])
- bei den *Säugetern* entwickelt sich das Telencephalon überwiegend flächenhaft nach außen mit dem Ziel der Oberflächenvergrößerung; dazu differenziert sich das Dp zum Neocortex

Der Kamm der Sauropsiden und der Neocortexmantel der Säuger wären dann einander

nicht homolog, denn sie werden von verschiedenen Vorläuferstrukturen (Lp bzw. Dp) abgeleitet. Dafür spricht zum Beispiel die unterschiedliche Zytologie: Die Cortexneurone sind in sechs parallel zur Hirnoberfläche verlaufenden Schichten angeordnet (Abb. 2.15), die Kammneurone sind dagegen in kompakten

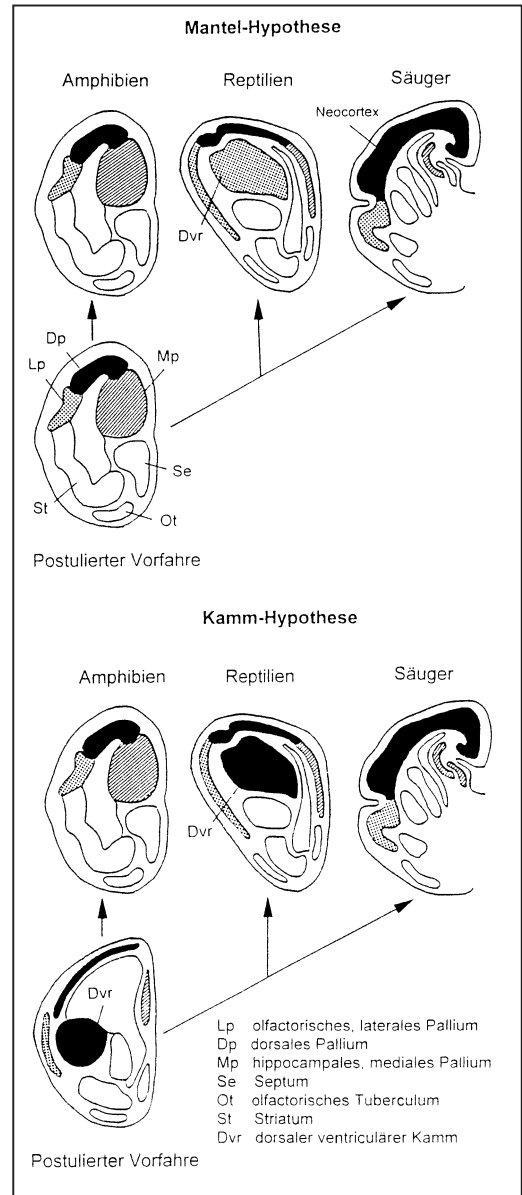


Abb. 2.14 Zwei Hypothesen zur Frage des phylogenetischen Ursprungs des Neocortex; vgl. auch Abb. 2.1 (Nach Northcutt and Kaas 1995)

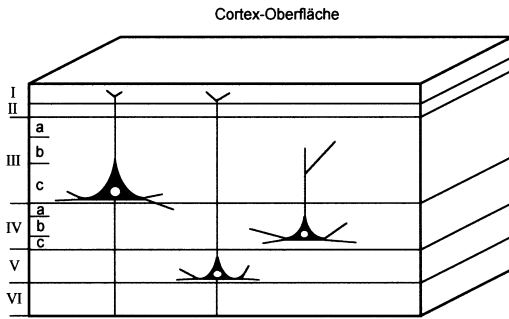


Abb. 2.15 Schichten des Neocortex. (Modifiziert nach Northcutt and Kaas 1995)

Nuclei untergebracht. Der Cortex der Säuger hat einen flächenartigen, gefalteten mantelartigen Aufbau. Die Windungen heißen Gyrus, die Furchen Sulcus. Funktionell entsprechende, strukturell analoge Hirnbereiche der Vögel und Reptilien ragen dagegen wulstartig nach innen.

Die Kamm-Hypothese geht davon aus, daß der gemeinsame Vorfahre von Sauropsiden und Säugern einen dorsalen ventrikulären Kamm besaß (Abb. 2.14, unten), aus dem sich der Neocortex der Säuger zum Teil entwickelt hat. Der Sauropsiden-Kamm ist dem lateralen Neocortex der Säuger homolog, während der dorsale Bereich des «Dp» der Sauropsiden dem dorsalen Neocortex der Säuger homolog ist.

Beide Hypothesen – von denen es Varianten gibt – werden gegenwärtig kontrovers diskutiert. Die Einschätzung einiger Interpreten, daß man heute allgemein davon ausgeht, daß der dorsale ventrikuläre Kamm der Sauropsiden dem Neocortex der Säuger entspricht, ist daher falsch.

Mechanismen der Cortexvergrößerung

Seitdem sich Affen und Menschen von einem gemeinsamen Vorfahren trennten, hat sich die Fläche ihrer Neocortices verschieden stark vergrößert, kaum jedoch die Dicke. Die Cortexoberfläche des Menschen entspricht – auseinandergefaltet – etwa 1200 cm² und damit fast zwei DIN-A4-Bögen. Vergleicht man die Cortexoberfläche von Hausmaus, Makake und Mensch,

dann ergibt sich das Verhältnis 1:100:1000, während die Cortexdicke kaum um den Faktor 2 variiert. Auch der Schichtenaufbau des Neocortex zeigt bei den einzelnen Säugerarten wenig Unterschiede. Warum ist der Cortex flächenhafter und nicht insgesamt kompakter geworden?

Hierüber kann die Entwicklung des Neocortex in der Embryogenese Auskunft geben. Während der ersten Hälfte der Schwangerschaft differenzieren sich in der Ventrikelzone der Hirnanlage (Neuralrohr) Vorläufer der Neurone und bestimmte Gliazellen. Letztere heißen *Radiale Gliazellen*. Die Cortexoberfläche (Matrix) und die Cortexdicke werden durch zwei verschiedene, nacheinander ablaufende Zellteilungszyklen definiert (vgl. Abb. 2.16).

- Mit der Größe der Matrix wird die Anzahl der ontogenetischen Kolumnen und damit die Verarbeitungskapazität des Cortex festgelegt
- Kolumnen sind Funktionseinheiten, in denen Neurone zum Beispiel zur Verarbeitung bestimmter sensorischer oder motorischer Information miteinander verschaltet sind
- Die Kolumnen verschiedener Cortex-Areale und subcorticaler Bereiche (zum Beispiel Limbisches System, Thalamus) stehen miteinander im Informationsaustausch

Bestimmung der Cortexoberfläche (Matrixbildung): Zunächst wird die Cortexoberfläche festgelegt. Dazu teilen sich die Zellen in der Ventrikelzone *symmetrisch*, das heißt mit jedem Teilungsschritt verdoppelt sich ihre Anzahl (Abb. 2.16B). Sie steigt also exponentiell an. Nach Abschluß dieser Teilungsphase differenzieren sich Gründerzellen zu radialen Gliazellen und zu Zellen, aus denen im zweiten Teilungszyklus die Neurone entstehen. Die Fortsätze der Gliazellen spannen die Hirn- und Cortexwand quer aus. Sie dienen den jungen Neuronen als Leitstruktur auf ihrer Wanderung von der inneren Ventrikelzone zur äußeren Cortex-Vorplatte. Die Fortsätze der radialen Gliazellen bilden somit die Matrix für die späteren ontogenetischen Kolumnen der Cortexplatte. Dieses Leitgerüst existiert nur während der Cortexentwicklung. Die Teilungsprozesse für die Matrix finden bei Makaken vor dem 40. Embryonaltag der insgesamt 165tägigen Schwangerschaft statt. Da die Festlegung der Matrix stark zeitabhängig ist, muß diese Teilungsphase bis zum 40. Embryonaltag abgeschlossen sein.

Bestimmung der Cortexdicke (Kolumnenbildung): Nach dem 40. Embryonaltag beginnen sich bei den Makaken einige Gründerzellen der Ventrikelzone *asymmetrisch* zu teilen. Hierbei bleibt jeweils eine Tochterzelle teilungsfähig, während die andere sich nicht mehr teilt und als junges Neuron die Wanderung längs der radialen Gliafasern zur Cortexplatte in Richtung der zugeordneten Kolumne antritt (Abb. 2.16A). Dabei siedeln sich die aus einem Teilungsstamm hervorgegangenen Wanderzellen

Tabelle 2.4: Genetische Faktoren der Cortexentwicklung. (Nach Barinaga 1996)

Mutation/Syndrom	Chromosomen-Ort	Genprodukt	Symptome	Cortexanomalie
<i>Reeler</i>	5 (Maus)	Reelin	schwankender Gang	keine normale Cortexschichtung
<i>Scrambler</i>	4 (Maus)	mDab1	schwankender Gang	keine normale Cortexschichtung
Lissencephalie	17 (Mensch)	PAF-Acetylhydrolase	epileptische Anfälle, schwere geistige Behinderung	keine Hirnfurchen, keine normale Cortexschichtung
Periventriculäre Heterotopie	X28 (Mensch)	?	epileptische Anfälle, schwere geistige Behinderung	dünnere Cortex, Cortexneurone in Ventrikelnähe

Es sei vermerkt, daß Cortexoberfläche und Intelligenz nicht linear korreliert sein müssen. Delfine und Wale haben als Meeressäuger einen wesentlich größeren Neocortex als der Mensch, auch wenn man die Cortexgröße in Beziehung zur Größe des übrigen Gehirns setzt. Doch erscheint der zelluläre Aufbau (sekundär) vereinfacht, was Anzahl und Typen von Neuronen anbetrifft.

Genetische Steuerung der Cortex-Entwicklung

Wie bereits oben erwähnt, vollzieht sich die neuronale Ausgestaltung des Cortex in drei Hauptschritten: 1) Die durch Zellteilung in Ventrikelnähe entstehenden jungen Neurone folgen den Leitstrukturen der Radialen Gliazellen bis zur Cortex-Vorplatte; 2) dort reichern sie sich zunächst an; 3) die aufeinander folgenden Generationen junger Neurone durchqueren die Vorplatte und arrangieren sich in übereinanderliegenden Schichten; sie belegen die Vorplatte wie ein Sandwich von unten nach oben, bis alle sechs Cortexschichten gebildet sind (vgl. Abb. 2.15).

Wie wird die Choreographie dieser Neuronenwanderung bestimmt? Es hat sich gezeigt, daß bestimmte Genmutationen diese Wanderungsschritte unterbrechen können (Tab. 2.4). Daraus ergeben sich Hinweise auf biochemische Signale von Proteinkomponenten, die die Neurone nutzen, um ihre endgültigen Bestimmungsorte zu finden.

Bei der *Reeler-Mutante* handelt es sich um einen Mäusestamm, deren Vertreter äußerlich an einem torkelnden, schwankenden Gang er-

kennbar sind. Als Folge einer Genmutation auf Chromosom 5 sind ihre Cortexneurone vermischt, das heißt, die Schichtengliederung fehlt. Die Neurone durchqueren nicht die Cortex-Vorplatte, sondern stoßen unter ihr aufeinander. Man hat herausgefunden, daß das betreffende *reeler*-Gen die Bildung eines bestimmten Proteins (Reelin) steuert. Es entsteht in den Cajal-Retzius-Zellen der Randzone der Cortex-Vorplatte. Vermutlich wird Reelin von diesen Zellen in die extrazelluläre Matrix abgegeben, wo es die jungen wandernden Neurone anweist, die Leitstrukturen der Radialen Gliazellen rechtzeitig zu verlassen und sich in Cortexschichten ihrer Kolumne anzusiedeln.

Es gibt eine andere Mutante, die ähnliche Defizite in der Cortexausbildung aufweist, genannt *Scrambler*. Das zugeordnete Gen heißt *mdab1*. Es ist verantwortlich für das Protein mDab1, mit dessen Hilfe die jungen Neurone das Reelin der Cortex-Vorplatte erkennen. Vermutlich ist auch beim Menschen für diesen Entwicklungsschritt corticaler Differenzierung ein *reeler*-entsprechendes Gen zuständig.

Eine schwere, auf einem Gendefekt beruhende Störung corticaler Entwicklung ist beim Menschen die *Lissencephalie*. Bei den betroffenen Kindern fehlen nicht nur die Cortexschichten, ähnlich wie bei der *Reeler*-Mutante, sondern auch die corticalen Hirnfurchen. Die Betroffenen sind geistig behindert, reagieren verzögert, können mit der Umwelt nicht kommunizieren und sterben in den ersten Lebensjahren. Eine andere schwere Cortex-Mißbildung beim Menschen ist die *Periventriculäre Heterotopie*. Hier haben die Neurone ihre Bildungsorte nahe des

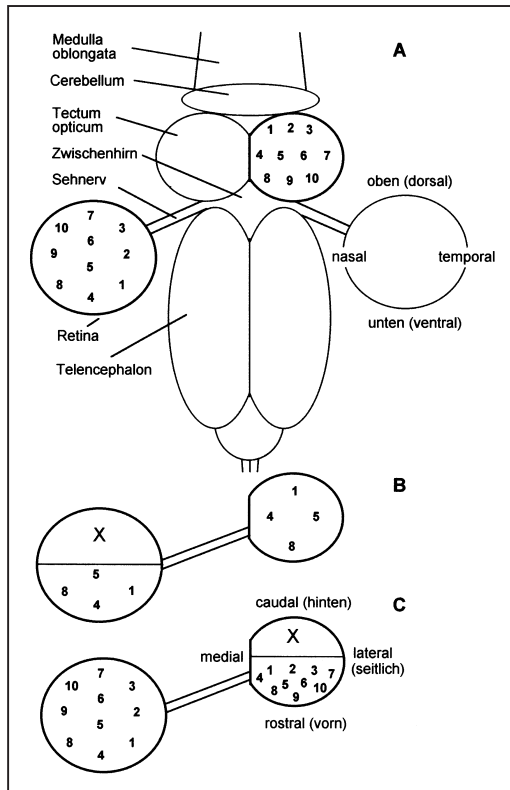


Abb. 2.17 A) Projektion der Retinabereiche (s. Zahlen) auf das gegenüberliegende Mittelhirndach (Tectum opticum, vgl. entsprechende Zahlen) bei Amphibien.

B) Neuorganisation der retinalen Karte im Tectum durch Expansion: Nach Ausschaltung der oberen Retinahälfte (s. X) und nach Durchtrennung des Sehnervs regeneriert im gegenüberliegenden Tectum eine vergrößerte Karte der Rest-Retina.

C) Neuorganisation der retinalen Karte im Tectum durch Kompression: Nach Ausschaltung der hinteren Tectumhälfte (s. X) und nach Sehnervdurchtrennung regeneriert im Rest-Tectum eine komprimierte Karte der vollständigen Retina. (Nach Untersuchungen an Fischen, Fröschen und Kröten von: Gaze 1970, Ewert und Borchers 1971, Horder 1971, Udin 1977, zitiert in Ewert 1980)

Ventrikels gar nicht erst verlassen. Die Betroffenen neigen zu epileptischen Anfällen und sind geistig schwer behindert. Die Mißbildung beruht auf einem Gendefekt auf einem X-Chromosom. Bei den Patienten handelt es sich ausschließlich um Frauen. Männliche Feten (die ja nur ein X-Chromosom besitzen), sind so schwer von den Auswirkungen betroffen, daß sie meist vor der Geburt sterben.

«Handreich»-Hypothese der thalamo-corticalen Verknüpfung

Im ausdifferenzierten Gehirn erhalten verschiedene Cortexbereiche sensorische Informationen vom Auge, vom Ohr und von der Körperhaut. Alle diese Eingänge werden vermittelt durch subcorticale Schaltstationen des Zwischenhirns (Thalamus). Hierbei bestehen topographische Zuordnungen (vgl. Kap. 2.5). Wie werden die phylogenetisch jüngeren corticalen Strukturen mit den phylogenetisch älteren subcorticalen verschaltet?

Der Prototyp des Cortex entwickelt sich zunächst, bevor die Verbindungen mit thalamischen Strukturen vorliegen. Sobald die Kontakte in der weiteren Embryogenese geschlossen sind, beeinflussen die thalamischen Signale die Differenzierung corticaler Areale sehr stark. Wer weist den Thalamusneuronen ihren Weg?

Untersuchungen an Ratten zeigen, daß bestimmte Zellen der corticalen Vorplatte ihre Axone in Richtung Thalamus entsenden. Gleichzeitig wachsen Axone zugeordneter Thalamusneurone auf diese zu. Nach der *Handreich-Hypothese* treffen die corticalen Axone ihre thalamischen Partner am 14. bis 15. Embryonaltag – reichen ihnen dort gewissermaßen die Hände (d. h. ihre Axonendigungen) – und dienen den thalamischen Axonen als vorübergehendes Leitgerüst für das Weiterwachstum in Richtung Cortex.

Auf diese Weise treffen die thalamischen Axone am 16. Embryonaltag unterhalb der Cortex-Vorplatte ein. Dort warten sie zunächst ein paar Tage. Dann geht vom Cortex eine Kaskade chemischer Signale aus, die ihr weiteres Wachstum (1 mm/Tag) in Richtung Cortex anregt, das direkte Eindringen in die Vorplatte zunächst noch verhindert, während des 19. bis 21. Embryonaltags jedoch dann erlaubt. Zwei bis drei Tage nach der Geburt sendet die Cortex-Schicht IV ein endgültiges Haltesignal aus, das die thalamischen Axone am weiteren Vordringen über diese Schicht hinaus stoppt und sie zur Verknüpfung mit Cortexneuronen veranlaßt.

Interessant ist hierbei die Tatsache, daß nicht der phylogenetisch ältere Thalamus dem phylogenetisch jüngeren Neocortex den Weg weist. Es ist genau umgekehrt. Nach dem Eintreffen der thalamischen Axone im Cortex und dem Abschluß der corticalen Neurogenese haben die wegweisenden corticalen Vorplattenneurone

mit ihrem Leitgerüst ausgedient. Sie sterben den programmierten Zelltod.

2.5 Ontogenese und Phylogenese von Cortexarealen

Das topographische Prinzip

Das Zentralnervensystem ordnet ein sensorisches Signal (zum Beispiel Licht, Berührung, Schall) der betreffenden Sinnesmodalität (Lichtsinn, Tastsinn, Hörsinn) zu, je nachdem, auf welcher Nervenbahn die Impulse eintreffen. Hierbei werden die jeweiligen Sinnesfelder (Netzhaut des Auges, Haut des Körpers, Basilar-membran des Ohres) in verschiedenen Abschnitten des Gehirns mehrstufig abgebildet, das heißt topographisch vertreten. Faserzüge, die entsprechende Orte eines Sinnesfeldes mit solchen Schalt- und Verarbeitungsstufen verbinden, heißen *Projektionsbahnen*. So projiziert zum Beispiel die Wirbeltiernetzhaut (Retina) in die Oberflächenschichten des gegenüberliegenden Mittelhirndachs (Abb. 2.17A), aber auch in das Corpus geniculatum laterale (CGL) des Zwischenhirns. Die Netzhaut wird dort jeweils in einer Art Karte repräsentiert, vermittelt durch den Sehnerven als Projektionsbahn. Bei Säugern bestehen vom CGL aus Projektionen zur primären Sehrinde des Cortex:

Retina
→ Corpus geniculatum laterale
→ primärer visueller Cortex

Die topographischen Zuordnungen heißen *retinotopische Projektion*. Diese zentralen Projektionen können gegenüber dem Sinnesfeld verzerrt sein. So wird bei Säugern der Netzhautbereich des schärfsten Sehens (Fovea centralis) in seinen Hirnkarten überproportional vergrößert.

Auf prinzipiell ähnliche Weise projiziert auch jeder Ort der Körperhaut mehrstufig in verschiedene Hirnregionen. Die *somatotopischen Projektionen* haben bei Säugern folgende Hauptstufen:

Somatosensorik
→ Hirnstamm
→ somatosensorischer Thalamus
→ primärer somatosensorischer Cortex

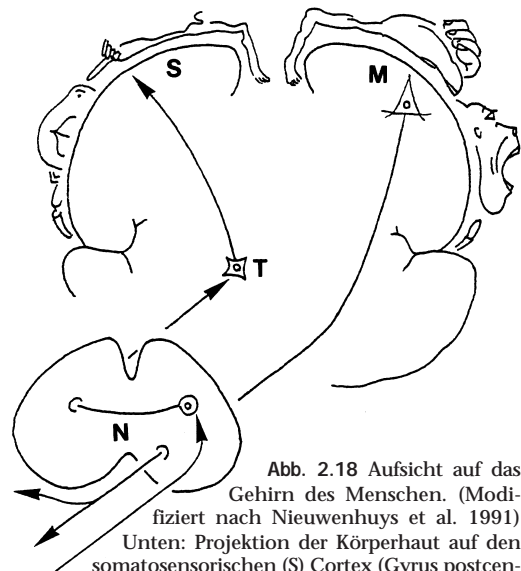


Abb. 2.18 Aufsicht auf das Gehirn des Menschen. (Modifiziert nach Nieuwenhuys et al. 1991)
Unten: Projektion der Körperhaut auf den somatosensorischen (S) Cortex (Gyrus postcentralis, Areae 1–3) und Repräsentation der Körpermuskulatur im motorischen (M) Cortex (Gyrus praecentralis, Area 4). Die Vorzugsrepräsentationen sind in den schematischen Hirnquerschnitten der S- bzw. M-Region durch unterschiedliche Proportionen veranschaulicht. Die somatosensorischen Bahnen entspringen im Rückenmark, kreuzen im Nachhirn (N), ziehen zum Thalamus (T) und projizieren von dort in den sensorischen Cortex (S). Die Bahnen des motorischen Cortex (M) entspringen in den Pyramidenzellen und ziehen längs der Pyramidenbahnen zum Rückenmark; von dort aus wird die Körpermuskulatur innerviert. (Modifiziert nach Penfield and Rasmussen 1950)

Auch hier ist das räumliche Ausmaß der Vertretung im Gehirn mit der jeweiligen Bedeutung des betreffenden Hautareals korreliert (Abb. 2.18). Bei Primaten ist zum Beispiel die Handregion vergleichsweise wesentlich größer als die Bauchregion.

Die Hauptstufen der *tonotopen Projektion* sind:

- Basilarmembran (Innenohr)
- Hirnstamm
- Corpus geniculatum mediale
- primärer auditorischer Cortex

Wie entwickeln sich corticale Projektionen?

Diese Frage soll für die Somatotopie am Beispiel der Schnurrhaare (Vibrissen) der Nager näher verfolgt werden. Für die Ratte spielt die Vibrissenregion der Schnauze bei der taktilen Orientierung eine besondere Rolle. Entsprechend stark ausgeprägt sind deren *Projektionen* im Gehirn. Entwicklungsgeschichtlich entstehen die somatotopischen Schaltstufen nacheinander, das heißt zuerst im Hirnstamm, dann im Thalamus und schließlich im Cortex. Daß während dieser Entwicklung periphere und subcorticale Einflüsse eine führende Rolle spielen, zeigen folgende Experimente:

- Wenn einer Ratte vier Tage nach der Geburt ein Hautbereich entfernt wird, bildet sich später die zugeordnete Projektion im Cortex nur schwach aus
- Wenn einer neugeborenen Ratte ein Stück ihres späteren visuellen Cortex in die corticale Vibrissenregion implantiert wird, dann wachsen Axone aus der thalamischen Vibrissenregion in dieses Implantat ein und bilden dort eine vibrissenartige Karte

Bei der Übertragung der Vibrissensorik auf den Cortex kommt also den vom Thalamus zum Cortex ziehenden Verbindungen besondere Bedeutung zu.

Die thalamischen Axone wachsen vom 16. Embryonaltag an in Richtung Cortex – wie in Kapitel 2.4 beschrieben – und fächern ihre Endverzweigungen in der Corteschicht IV auf (Abb. 2.19; vgl. auch Abb. 2.15). Die Verzweigungsmuster der thalamischen Axone spielen für die corticale Gruppierung der Vibrissensorik eine wichtige Rolle. Sie bestimmen die Größe des primären somatosensorischen corticalen Areals. Hierbei wirken

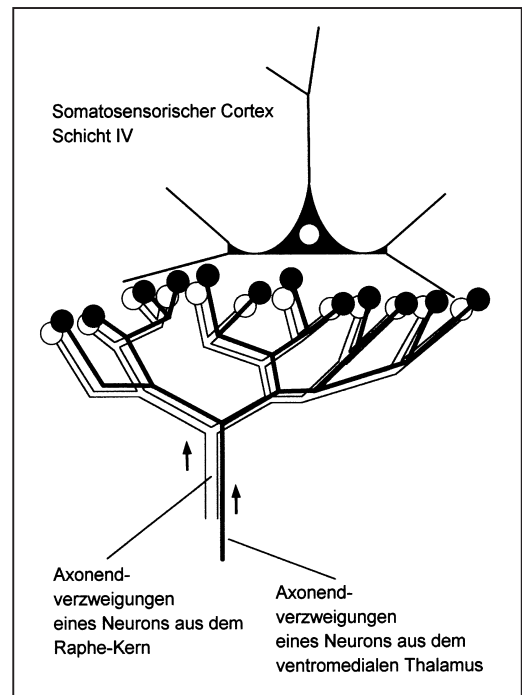


Abb. 2.19 Parallelere Verlauf der Endverzweigungen von somatosensorischen Thalamusfasern (schwarz) und serotonergen Raphe-Kern-Fasern während der Entwicklung des sensorischen Cortex der Ratte. (Adaptiert nach Killackey et al. 1995)

zum Cortex ziehende serotonerge Axone mit, indem sie das Muster der Thalamusaxone nachahmen (Abb. 2.19; vgl. auch Abb. 5.1C). Es ist denkbar, daß die serotonergen Fasern den thalamo-corticalen Erregungstransfer modulieren und damit die corticale Projektion der Vibrissen in noch unbekannter Weise kontrollieren. Etwa 14 Tage nach der Geburt verschwinden die serotonergen Fasern wieder.

Primäre und zusätzliche corticale Areale

Im Neocortex der Säuger gibt es *primäre Areale* sensorischer Projektionen, die einander homolog sind. Dies betrifft die primären visuellen (V1) Areale der verschiedenen Säuger, die auditorischen (A1) sowie die somatosensorischen (S1). Sie sind phylogenetisch jeweils konserviert worden. Jedes primäre Areal wird von einigen oder mehreren *zusätzlichen Arealen* begleitet. Makaken weisen mindestens 30 weitere visuelle Areale auf, von denen die meisten

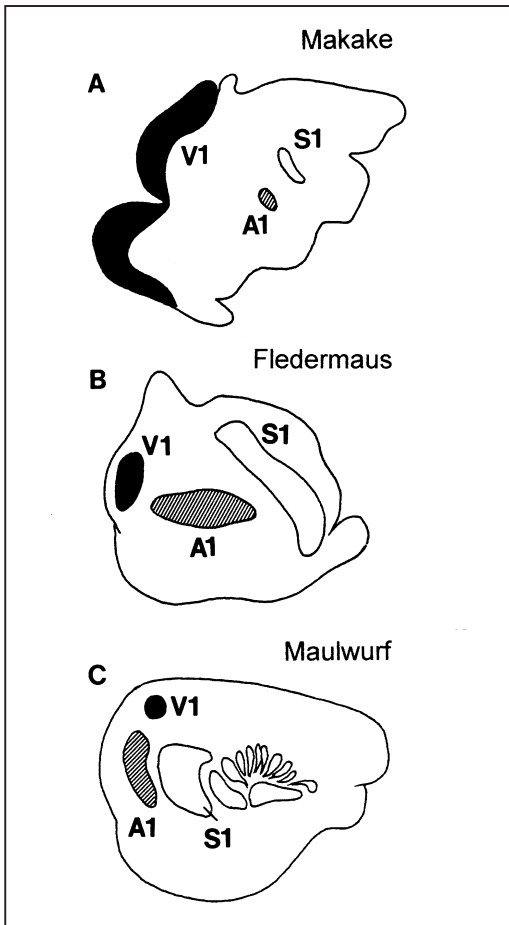


Abb. 2.20 Primäre sensorische visuelle (V1), auditorische (A1) und somatosensorische (S1) Areale bei unterschiedlich angepassten Säugetierarten. (Nach Krubitzer 1995)

Biotop und Lebensweise widerspiegeln (Abb. 2.20)

- Makake: Sehr starke Ausbildung und Differenzierung des primären visuellen Areals; relativ kleine Areale für die Verarbeitung von auditorischen und somatosensorischen Informationen
- Fledermaus: Starke Ausbildung und Differenzierung primärer auditorischer und somatosensorischer Areale; relativ kleines visuelles Areal
- Maulwurf: Starke Ausbildung und Differenzierung der somatosensorischen Areale; sehr kleines visuelles Areal

Es wird deutlich, daß das visuelle System bei Tieren, die sich nicht visuell orientieren, kaum ausgebildet ist. Der vom Auge über den Thalamus zum visuellen Cortex führende Verarbeitungsweg bleibt jedoch erhalten, auch wenn er noch so schwach ausgeprägt ist. Wie läßt sich das erklären? Vermutlich hat ein Gen für die Entwicklung vielfache Wirkungen, so daß es nicht möglich ist, eine Funktion zu eliminieren, ohne andere Funktionen – die von dem Gen mit codiert werden – zu beeinflussen. Wenn ein Affe in einem frühen Entwicklungsstadium beide Augen verliert, erfährt das primäre visuelle corticale Areal V1 zwar starke Reduktion, jedoch keinen Ausfall.

Evolution zusätzlicher corticaler Areale

Verschiedene Theorien versuchen, die Evolution zusätzlicher (sekundärer, tertiärer) Cortexareale zu erklären:

jedoch – unter verschiedenen Säugern – homoplastisch sind. Zusätzliche Areale können die Verarbeitungsstruktur erheblich erweitern hinsichtlich Offenheit, Anpassung und Spezialisierungen.

Artenunterschiede, die sich in besonderen sensorischen oder motorischen Begabungen äußern, stehen in direktem Zusammenhang mit dem Ausmaß, in dem Cortexgewebe zur Verfügung gestellt wird. Dies betrifft sowohl Fläche, Form und Anzahl von zusätzlichen Feldern als auch Verarbeitungsstrukturen. Unter diesem Aspekt haben verschiedene phylogenetische Entwicklungslinien ihre eigene Evolution durchschritten, in der sich Anpassungen an

1. Die *Parzellierungs-Theorie* geht davon aus, daß in stammesgeschichtlich ursprünglichen Gehirnen verschiedene Eigenschaften überlappend repräsentiert werden, zum Beispiel sensorische und motorische Eigenschaften in sensomotorischen Arealen. Durch selektiven Verlust von Verbindungen bilden sich *Parzellen* für getrennte motorische und sensorische Funktionen aus. Ein anderes Beispiel für selektiven Verlust von Verbindungen sind die monokularen Dominanz-Kolumnen des visuellen Cortex (vgl. Kap. 3.5), die vom rechten oder linken Auge angebotene Informationen getrennt verarbeiten. Sie leiten sich möglicherweise von

einem Vorgänger ab, der binokulare Kolumnen besaß (Abb. 2.21). Interessanterweise gibt es bei allen untersuchten Säugern ontogenetische Stadien, in denen alle Neurone des visuellen Cortex der Schicht IV binokulare Eingänge haben. Okulare Dominanz entsteht, wenn Cortexneurone der Schicht IV ihren Eingang aus der betreffenden Schicht des Corpus geniculatum laterale (CGL) verlieren. Parzellierung ist nicht das einzige, jedoch ein mögliches Prinzip der Hirnevolution.

- Die *Duplikations-Hypothese* trägt der Möglichkeit Rechnung, daß sich die Anzahl von Hirnstrukturen von bereits bestehenden durch Gen-Mutation vergrößern kann. Dafür spricht die Tatsache, daß benachbarte sensorische (retinotopische) Karten oft spiegelbildlich zueinander angeordnet sind. In den Duplikaten könnten sich unter Selektionsdruck durch Änderungen der Verschaltung neue Funktionen herausgebildet haben.

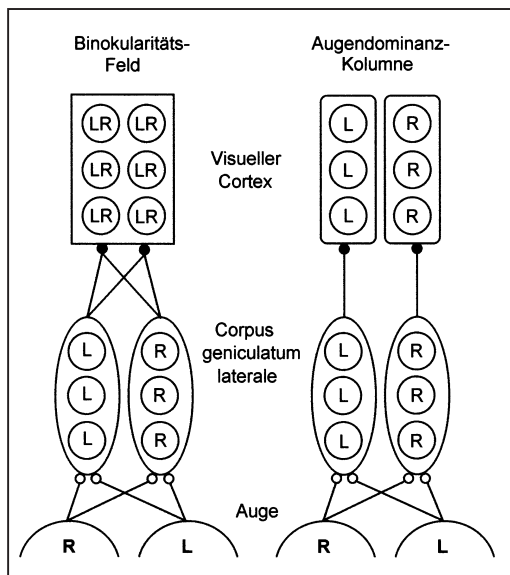


Abb. 2.21 Veranschaulichung der Parzellierungs-Theorie am Beispiel von Augendominanz-Kolumnen im visuellen Cortex. Links: Ursprüngliche Situation; binokulare Cortexneurone erhalten konvergierende monokulare Eingänge für das rechte (R) bzw. linke (L) Auge von monokularen Schichten der Geniculatum-Neurone. Rechts: Abgeleitete Situation; durch selektiven Verlust von Verbindungen sind monokulare Cortexneurone entstanden. (Nach Ebbesson 1984)

- Die *Invasions-Hypothese* berücksichtigt die Möglichkeit, daß sich mit dem Eindringen neuer Fasern in das Cortexgewebe neue Funktionseinheiten und Areale herausgebildet haben. Thalamische Axone mögen hierbei die treibende Kraft sein. Auf diese Weise könnten sich neue Felder aus bereits bestehenden differenziert haben.

2.6 Umwelteinflüsse prägen sensorische Systeme

Aktivitätsabhängige Ausprägungen

Bei einem Teil der Cortexneurone entwickeln sich visuelle Antwortcharakteristika vor der Geburt. Das betrifft zum Beispiel die Kolumnenbildung und die Retinotopie als Ergebnis *evolutionärer Selektion*. Es gibt aber auch zahlreiche Cortexneurone, deren Charakteristik auf visueller Erfahrung in *sensiblen Perioden* beruht oder während dieser Phase gefestigt wird (Farbtafel II, S. 37). Untersuchungen an Katzen und Affen zeigen, daß bei der Geburt die grundlegenden Verbindungen des visuellen Systems (Auge → CGL → visueller Cortex) ausgebildet sind. Der visuelle Cortex ist aber noch unvollständig. Zwar hält er ein angeborenes Angebot für sensorische Analysen bereit. Jetzt trägt jedoch die visuelle Umgebung zur sensorischen Prägung und Differenzierung bei:

- Wir sprechen von *aktivitätsabhängigen Ausprägungen*, wenn sich Neuronenschaltungen in Abhängigkeit von ihrem Gebrauch differenzieren

Welchen Einfluß hat die visuelle Umwelt auf die Ausbildung des corticalen visuellen Systems? Solche Einflüsse können in Experimenten studiert werden, in denen visuelle Erfahrungen entzogen (depriviert) sind.

Monokulare Deprivation

Die Augen junger Katzen sind etwa neun Tage nach der Geburt noch geschlossen. Drei Wochen nach der Geburt ist die Kolumnenorganisation ihres primären visuellen Cortex (V1) für die Verarbeitung monokularer Eingänge und für die Wahrnehmung unterschiedlich

orientierter Kontrastgrenzen im Prinzip ausgebildet, unabhängig davon, ob ihre Augen offen oder durch Vernähen der Augenlider geschlossen (visuell depriviert) waren. Hält die Deprivation jedoch länger an, dann treten verschiedene gravierende Defizite auf (vgl. auch Farbtafel II). In dieser sensiblen Phase (3 bis 4 Wochen nach der Geburt) ist visuelle Erfahrung für die dauerhafte funktionelle Ausprägung des visuellen Cortex ausschlaggebend.

Wird Katzen zu Beginn der sensiblen Phase ein Augenlid vorsichtig zugenäht, nach drei Monaten wieder geöffnet und das andere Augenlid zugenäht, dann haben die Tiere Probleme, sich mit dem «unerfahrenen» Auge visuell zu orientieren. Sie kollidieren mit Gegenständen und laufen über die Tischkante, weil die *Raumtiefenschätzung* gestört ist. Die Katzen lernen zwar, visuelle Objekte voneinander zu unterscheiden, wie zum Beispiel horizontal und vertikal orientierte Streifen. Allerdings ist diese Fähigkeit deutlich eingeschränkt, wenn die Muster vor strukturiertem Hintergrund geboten werden.

Während die Antwortcharakteristika der retinalen Ganglienzellen weitgehend normal sind, zeigt sich die Sehschärfe von Neuronen des Corpus geniculatum lateale (CGL) um 50 Prozent reduziert. Ähnliche Defizite bestehen in der Objekt/Hintergrund-Unterscheidung und in der *Binokularität* corticaler Neurone. Zellgröße und dendritische Dornensynapsen sind im CGL und im visuellen Cortex reduziert. Die Dicke und die Durchblutung des Cortex ist beeinträchtigt. Solche Schädigungen treten bereits nach 3 bis 4 Tagen monokularer Deprivation auf, vorausgesetzt sie fand in der sensiblen Phase statt. Bei erwachsenen Katzen dagegen führen selbst 12 Monate andauernde Deprivationen zu keinen vergleichbaren bleibenden Schäden.

Binokulare Koinzidenz

Was wird während der sensiblen Phase visuell geprägt? Spielt die Helligkeit eine Rolle? Versuche mit Katzen, bei denen ein Auge mit einem mattedurchscheinenden Plastikmonokel verdeckt war, zeigten ähnliche Ergebnisse wie nach Augenlidvernähung. Offenbar ist binokulares Sehen entscheidend. Dafür sprechen Experi-

mente, in denen während der sensiblen Phase ein Auge operativ in Schielstellung gebracht wurde. Beide Augen konnten zwar ein visuelles Objekt gleichzeitig erfassen, jedoch nicht auf einander entsprechenden Netzhautbereichen abbilden. Folglich wurde die Wahrnehmung eines Auges zentral unterdrückt.

In einem anderen Experiment verdeckte das Plastikmonokel während der sensiblen Phase, täglich alternierend, das eine oder andere Auge. Jetzt erhielten die sich entsprechenden Netzhautbereiche beider Augen dieselbe Information, jedoch abwechselnd und nicht gleichzeitig. Das Ergebnis war dennoch ähnlich wie im Schielexperiment. Demnach ist in der sensiblen Phase *binokulare Gleichzeitigkeit* (Koinzidenz) adäquater visueller Eingänge ausschlaggebend für die Entwicklung normaler synaptischer Verknüpfungen des visuellen Systems. Wir sprechen von *aktivierungsabhängiger Prägung*.

Folglich müssen die Verarbeitungsstrukturen des visuellen Cortex während dieser Phase kombinatorische Aufgaben lösen. Bei der binokularen Bindung spielt *Koinzidenz-Detektion* eine Rolle. Die zugrundeliegende aktivierungsabhängige Prägung synaptischer Verbindungen beruht vermutlich auf Langzeitpotenzierungen, auf die in den Kapiteln 7.3 und 7.4 näher eingegangen wird. Jene bewirken, daß gleichzeitige Eingänge in einem Neuron dauerhaft wirksamer sind als nacheinander eintreffende. Wenn solche Koinzidenz-Detektoren als Ensemble untereinander erregend verschaltet sind, werden ihre Antworten beim binokularen Fixieren einer Kontur synchronisiert (gebunden) und damit insgesamt verstärkt. Schielt ein Auge während der sensiblen Phase, dann entstehen keine binokularen Koinzidenz-Detektoren. Somit fehlen ihre synchronisierten Antworten.

Aus diesen Befunden ergeben sich therapieorientierte Anwendungen für den Menschen. Bei schielenden Kindern wird die Therapie im Alter von zwei bis drei Jahren begonnen, denn nach dem sechsten Lebensjahr vermindern sich die Chancen, die Schwachsichtigkeit jenes Auges zu verhindern, dessen Bild vom Gehirn aus unterdrückt wird. Damit die Signalwege dieses Auges mangels Gebrauch nicht verkümmern, wird jedes Auge – jeweils für wenige Tage im Wechsel – mit einem Klebeverband vorsichtig geschlossen. Alternativen, wie Brillen mit ein-

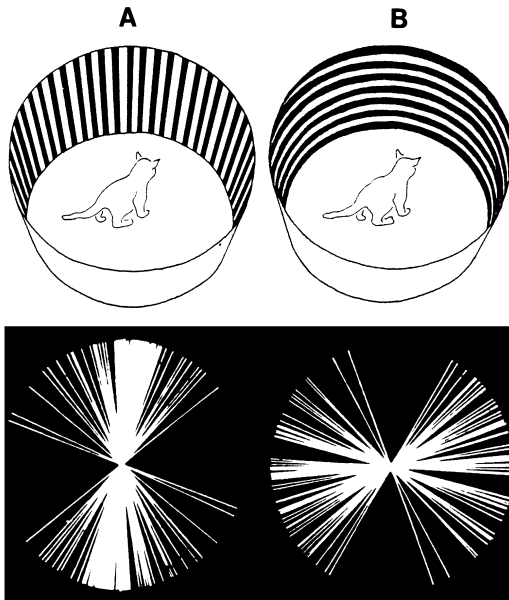


Abb. 2.22 Einfluß monoton gestreifter Umgebungen (oben) auf die Präferenz von Orientierungs-Detektoren des visuellen Cortex für Kantenorientierungen (unten) während der Ontogenese von Katzen; vgl. auch Farbtafel II. (Modifiziert nach Blakemore and Cooper 1970)

seitig matt durchscheinenden Gläsern, haben sich weniger bewährt. Nach erfolgreichem visuellen Training sollte dann zwischen dem vierten und sechsten Lebensjahr der Schiefstand der Augenachsen operativ korrigiert werden.

Monoton strukturierte Umgebung

Während der sensiblen Phasen festigt sich das Antwortverhalten der Cortexneurone auf Reizmuster bzw. Signalkombinationen. Bereits zwei Wochen nach der Geburt besitzen Katzen in ihrem visuellen Cortex Neurone, die auf vertikal orientierte Konturen maximal ansprechen, andere reagieren besser auf horizontale, und wiederum andere auf unterschiedlich schräg orientierte Konturen (vgl. Kap. 3.5). Jede Orientierung wird also von einem Typ von *Orientierungs-Detektoren* erfaßt. Deprivationsversuche zeigen, daß diese Detektoren ohne visuelle Erfahrung entstehen (s. Farbtafel II). Sie werden jedoch in der sensiblen Phase durch die visuelle Umgebung dauerhaft geprägt. Bei normal auf-

wachsenden Katzen, in deren Umgebungen Konturen aller Orientierungen auftreten, sind zum Beispiel Detektoren für horizontal und vertikal orientierte Kanten fast gleich häufig. Wuchsen die Katzen jedoch während der sensiblen Phase in eintönig vertikal gestreifter Umgebung auf, dann erhöht sich drastisch der Prozentsatz von Vertikal-Detektoren auf Kosten der Horizontal-Detektoren (Abb. 2.22A). Entsprechendes gilt nach Aufzucht in eintönig horizontal gestreifter Umgebung (Abb. 2.22B).

In einer Variante dieses Versuchs trugen die Kätzchen eine Brille aus gestreiftem Glas: Das eine Auge sah die Umgebung durch ein vertikales Gitter, das andere durch ein horizontales. Nach erfolgter Prägung und Absetzen der Brille waren corticale Orientierungs-Detektoren nur von dem Auge aus mit einer Kontur aktivierbar, deren Orientierung dem Brillengitter entsprach.

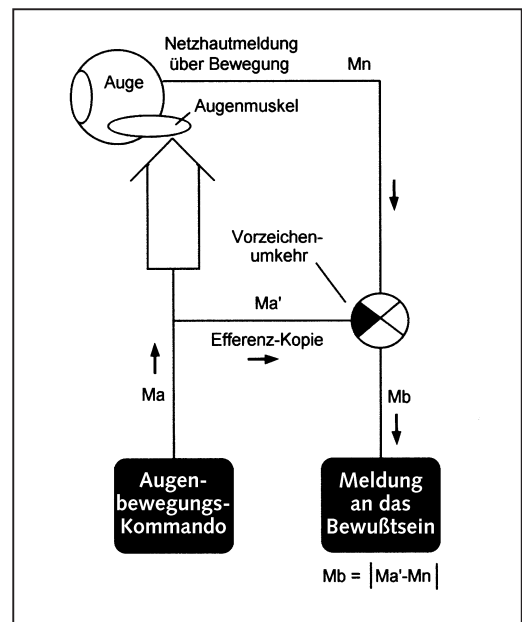


Abb. 2.23 Das Reafferenz-Prinzip. Zur Kompensation der Wahrnehmung selbstinduzierter Bewegungen während der Augenbewegung wird mit dem Augenbewegungsbefehl Ma eine Efferenz-Kopie Ma' im Gehirn hinterlegt. Hiervon wird die Netzhautmeldung Mn über das induzierte Bewegungsmuster subtrahiert, so daß in der Wahrnehmung, $Mb = |Ma' - Mn| = 0$, kein Bewegungseindruck entsteht. (Modifiziert nach E. von Holst und Mittelstaedt 1950)

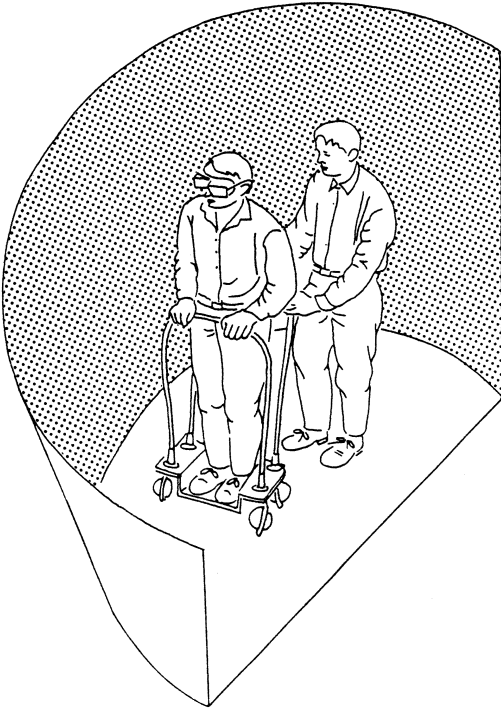


Abb. 2.24 Orientierungsverlust in einer durch Prismengläser verzerrten strukturierten Umgebung bei passiver Bewegungsweise. Auch beim Menschen beruht das Verrechnen von Eigenbewegungen mit einhergehenden Veränderungen des Netzhautbildes auf Erfahrung. Setzt man einem Menschen Prismengläser auf, die für ihn die Umwelt verzerren oder auf den Kopf stellen, dann kann er sich nur schwer orientieren. Nachdem er sich in dieser ungewöhnlichen Umgebung eine Zeitlang bewegt hat, lernt er, sich trotz der veränderten Bedingungen zurechtzufinden. Dies gelingt ihm jedoch nicht, wenn er auf einem Wagen passiv umhergefahren wird. Nur, wenn er sich aktiv selbst bewegt, kann er die Veränderungen, die durch seine Eigenbewegung bedingt sind, verrechnen. Hierbei kommt es auf das Zusammenspiel zwischen optischer Erregung, Bewegung und Efferenzkopien an, wobei Informationen von den Gleichgewichtsorganen mitverarbeitet werden. (Modifiziert nach Held 1965)

Wird also der visuellen Umwelt in sensiblen Phasen ein wesentliches Strukturmerkmal entzogen, dann fehlt die Möglichkeit der aktivitätsabhängigen Differenzierung und Festigung von entsprechenden synaptischen Verknüpfungen.

Visuomotorische Interaktionen

Wenn wir unsere Augen vor einer strukturierten Umgebung schweifen lassen oder uns im Raum bewegen, ändern sich die Orte der auf der Netzhaut abgebildeten Objekte. Trotzdem erscheint uns die Umwelt als stationärer, geordneter Raum. Grundlage für diese *Raumkonstanz* ist ein Verrechnungsmechanismus, der nach dem *Reafferenz-Prinzip* arbeitet. Er verhindert, daß selbst-induzierte retinale Bewegungsmuster eine visuelle Bewegungswahrnehmung hervorrufen (Abb. 2.23).

Solche Verrechnungen zwischen Sensorik und Motorik müssen sich ebenfalls in der Ontogenese entwickeln. Wenn man Katzen während ihrer sensiblen Phase in strukturierter Umgebung mit Hilfe einer Karussell-Anordnung in einer Gondel herumträgt, haben sie später große Probleme, sich visuomotorisch zu orientieren. Ihnen fehlte die Gelegenheit, *beim Laufen* sehen zu lernen (vgl. auch Abb. 2.24).

2.7 Zur Stammes- und Entwicklungsgeschichte halten wir verschiedene Punkte fest:

1. Die treibenden Kräfte der **Evolution** sind Mutation, Rekombination und natürliche Selektion. Evolution verläuft nach Auffassung der **Gradualisten** stetig, nach Auffassung der **Punktualisten** dagegen sprunghaft aus einem Zustand des Gleichgewichts (Theorie des unterbrochenen Gleichgewichts). In der Evolution der Gehirne scheint zum Teil beides verwirklicht zu sein.
2. Die Fähigkeit genetischen Materials, sich in der Evolution zu behaupten, ist gekennzeichnet durch die **Fitness** einer Art. Zur Fitness tragen die **Verhaltensweisen** der Individuen (Nahrungserwerb, Paarung, Konkurrenzkampf, etc.) entscheidend bei unter Abwägung von **Kosten und Nutzen**. Gelingt es einer Art, Nutzen (Erhöhung der Fitness) und Kosten (Abnahme der Fitness) zu optimieren, dann spricht man von **evolutionärer Strategie**.
3. **Stressstoleranz** erhöht die Fitness und verlängert die Lebensspanne. Während der Stammesgeschichte wurden **Alters-Gene** konserviert, die die Erhaltung der Körperzellen regulieren. Ihre Instabilität führt zur Phase des Alterns. Aufbau- und Erhaltungsprozesse sowie **programmierter Zelltod** (Apoptose) stehen im geregelten Gleichgewicht. Fehlgesteuerte Apoptose kann neurodegenerativen Prozessen (zum Beispiel Multiple Sklerose) zugrunde liegen.
4. In der Stammesgeschichte der **Nervensysteme** sind verschiedene grundlegende Strukturen und Funktionen früh entstanden und **konserviert** worden. Dazu gehören die Vernetzungsprinzipien der Neurone während der Entwicklung, die Gehirngliederung und die **Regeneration** von Nervenfasern nach Verletzung. Diejenigen Moleküle, die das erstmalige Auswachsen der Nervenfasern während der Entwicklung des ZNS kontrollieren, beeinflussen auch die Regeneration im erwachsenen Gehirn. Allerdings verhalten sich die Gliazellen im ausdifferenzierten ZNS der Säuger den regenerierenden Fasern gegenüber einwanderungsfeindlich.
5. Die **Evolution des Vorderhirns** (Telencephalon) der Wirbeltiere vollzog sich in zwei Richtungen. Sauropsiden (Reptilien und Vögel) und Säuger stammen von einem gemeinsamen Urahn ab. Bei Sauropsiden erhielt das Telencephalon eine **kompakte Bauweise**; dieser Entwicklung waren Grenzen gesetzt. Bei Säugern hat dagegen eine **flächenhafte Differenzierung** (Neocortex) stattgefunden; sie ermöglichte enorme Oberflächenvergrößerung durch Faltung und bot für Rechen- und Speicherkapazitäten das günstigere Entwicklungspotential.
6. Der Neocortex ist **angeborenermaßen** vorstrukturiert und bietet bereits ein reichhaltiges Angebot für grundlegende Funktionen. Diese werden in verschiedenen sensorischen und motorischen **Arealen** topographisch repräsentiert. Dabei entspricht die Größe der Areale jeweils der funktionellen Bedeutung. Die funktionelle Ausdifferenzierung und Ausprägung der Cortexareale vollzieht sich nach der Geburt während einer **sensiblen Phase** durch sensorische und motorische Interaktionen mit der Umwelt, später durch **Reifung** und **Erfahrung**. Cortexareale, die häufig sensorisch bzw. motorisch beansprucht werden, breiten sich auf Kosten der Nachbarareale aus. Unterbeschäftigte Bereiche werden dagegen von Nachbararealen übernommen. Gehirn und Körper bilden eine Einheit.
7. **Intelligenz** entwickelte sich stammesgeschichtlich in den Gehirnen der Säuger vermutlich graduell mit punktuellen Sprüngen. Der «Sprung» zum Menschen war mit Abstand der größte. Auch die Evolution des Gehirns des Menschen vollzog sich innerhalb der Hominiden punktuell.

2.8 Literatur

- Ameisen J.C. (1996) The origin of cell death. *Science* 272, 1278–1279
- Anderson P.A.V. (ed.) (1989) Evolution of the first nervous system. Plenum Press NY
- Baltes P.B. (1984) Intelligenz im Alter. *Spektrum Wiss.* 5/84, 46–60
- Barinaga M. (1995) Forging a path to cell death. *Science* 273, 735–737
- Barinaga M. (1995) Missing Alzheimer's gene found. *Science* 269, 917–918
- Barinaga M. (1996) Guiding neurons to the cortex. *Science* 274, 1100–1101
- Barinaga M. (1997) Researchers find signals that guide young brain neurons. *Science* 278, 385–386
- Baroni M.D., Monti P., and Alberghina L. (1994) Repression of growth-regulated G1 cyclin expression by cyclic AMP in budding yeast. *Nature* 371, 339–341
- Bastmeyer M., Beckmann M., Schwab M.E., and Stürmer C.A.O. (1991) Growth of regenerating goldfish axons is inhibited by rat oligodendroglial cells and DNS myelin but not by goldfish optic nerve/tract oligodendroglial cells and fish CNS myelin. *J. Neurosci.* 11, 626–640
- Bauman M.L. and Kemper T.L. (1994) The neurobiology of autism. Johns Hopkins Univ. Press, Baltimore
- Becker J.T., Boller F., Saxton J., and McGonigle-Gibson K.L. (1987) Normal rates of forgetting of verbal and nonverbal material in Alzheimer's disease. *Cortex* 2, 59–72
- Bennett M.K. and Scheller R.H. (1993) The molecular machinery for secretion is conserved from yeast to neurons. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90, 2559–2563
- Blakemore C. (1977) Genetic instructions and developmental plasticity in the kitten's visual cortex. *Philos. Trans. R. Soc. London, Ser. B* 278, 425–434
- Blakemore C. and Cooper G.F. (1970) Development of the brain depends on the visual environment. *Nature* 228, 477–478
- Blakemore C. and Mitchell D.E. (1973) Environmental modification of visual cortex and the neural basis of learning and memory. *Nature* 241, 467–468
- Blumenschine R.J. and Cavallo J.A. (1992) Frühe Homiden, – Aafresser. *Spektrum Wiss.* 12/92, 88–95
- Brown D.R., Schmidt B., and Kretschmar H.A. (1996) Role of microglia and host prion protein in neurotoxicity of a prion protein fragment. *Nature* 380, 345–346
- Caviness V.S., Takahashi T., and Nowakowski R.S. (1995) Numbers, time and neocortical neurogenesis: a general developmental and evolutionary model. *Trends Neurosci.* 18, 379–383
- Cheng H., Cao Y., and Olson L. (1996) Spinal cord repair in adult paraplegic rats: partial restoration of hind limb function. *Science* 273, 510–513
- Crair M.C., Gillespie D.C., and Stryker M.P. (1998) The role of visual experience in the development of columns in cat visual cortex. *Science* 279, 566–570
- Culotta E. (1995) New findings rekindle debate over anthropoid origins. *Science* 268, 185–186
- Darwin, C. (1871) The descent of man and selection in relation to sex. Murray, London. Deutsche Übersetzung (1986) Die Abstammung des Menschen. Weiss, Dreieich
- DeRobertis E.M., Oliver G. und Wright C.V.E. (1990) Homeobox-Gene und der Wirbeltierbauplan. *Spektrum Wiss.* 9/90, 84–91
- Dewji N.N. and Singer S.J. (1996) Genetic clues to Alzheimer's disease. *Science* 271, 159–160
- Ebbesson S.O.E. (1980) The parcellation theory and its relation to interspecific variability in brain organization, evolutionary and ontogenetic development, and neuronal plasticity. *Cell Tissue Res.* 213, 179–212
- Ebbesson S.O.E. (1984) Evolution and ontogeny of neural circuits. *Behav. Brain Sci.* 7, 321–366
- Eccles J.C. (1978) Das Problem von Gehirn und Geist. In: R.A. Stamm und H. Zeier (Hrsg.) Lorenz und die Folgen, Bd. VI. Die Psychologie des 20. Jahrhunderts. Kindler, Zürich
- Elena S.F., Cooper V.S., and Lenski R.E. (1996) Punctuated evolution caused by selection of rare beneficial mutations. *Science* 272, 1802–1804
- Ewbank J.J., Barnes T.M., Lakowski B., Lussier M., Bussey H., and Hekimi S. (1997) Structural and functional conservation of the *Caenorhabditis elegans* timing gene *CLK-1*. *Science* 275, 980–983
- Ewert J.-P. (1980) Neuroethology. Springer, Berlin
- Falk D. (1990) Brain evolution in *Homo*: the «radiator» theory. *Behav. Brain Sci.* 13, 344–368
- Finkelstein R. and Boncinelli E. (1994) From fly head to mammalian forebrain: the story of *otd* and *Otx*. *Trends Genetics* 10, 310–315
- Finlay B.L. and Darlington R.B. (1995) Linked regularities in the development and evolution of mammalian brains. *Science* 268, 1578–1584
- Fraser S.P., Suh Y.-H., and Djamgoz M.B.A. (1997) Ionic effects of the Alzheimer's disease β -amyloid precursor protein and its metabolic fragments. *Trends Neurosci.* 20, 67–72
- Frith U. (1992) Autism. *Spektrum Akademischer Verlag*, Heidelberg
- Funakoshi H., Belluardo N., Arenas E., Yamamoto Y., Casabona A., Persson H., and Ibáñez C.F. (1995) Muscle derived neurotrophin-4 as an activity-dependent trophic signal for adult motor neurons. *Science* 268, 1495–1499
- Garthwaite J. (1991) Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trends Neurosci.* 14, 60–71
- Gibbons A. (1996) *Homo erectus* in Java, a 250 000-year anachronism. *Science* 274, 1841–1842
- Glazewski S., Chen C.-M., Silva A., and Fox K. (1966) Requirement for alpha-CaMKII in experience-dependent plasticity of the barrel cortex. *Science* 272, 421–423
- Goodman C.S. (1994) The likeness of being: phylogenetically conserved molecular mechanisms of growth cone guidance. *Cell* 78, 353–355
- Gould E., Tanapat P., McEwen B.S., Flügge G., and Fuchs E. (1998) Proliferation of granule cell precursors in the dentate gyrus of adult monkeys is diminished by stress. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 95, 3168–3171
- Gould S.J. (1981) The mismeasure of man. Norton, New York
- Grilli M., Pizzi M., Memo M., and Spano P.F. (1996) Neuroprotection by Aspirin and sodium salicylate

- through blockade of NF-kappa B/Rel. *Science* 274, 1383–1385
- Hille B. (1992) Ionic channels of excitable membranes. Sinauer, Sunderland
- Hölscher C. (1987) Nitric oxide, the enigmatic neuronal messenger: its role in synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 20, 298–303
- Hoey T. (1997) A new player in cell death. *Science* 278, 1578–1579
- Holst E. von, Mittelstaedt H. (1950) Das Reafferenzprinzip. Wechselwirkungen zwischen Zentralnervensystem und Peripherie. *Naturwissenschaften* 37, 464–476
- Hubel D.H. (1967) Effects of distortion of visual input on the visual system of kittens. *Physiologist* 10, 17–45
- Hubel D.H., Wiesel T.N. (1963) Receptive fields of cells in striate cortex of very young, visually unexperienced kittens. *J. Neurophysiol.* 26, 994–1002
- Jazwinski S.M. (1996) Longevity, genes and aging. *Science* 273, 54–58
- Johanson D. and Edey M. (1992) *Lucy. Die Anfänge der Menschheit*. Piper, München
- Johnson T.E. and Lithgow G.J. (1992) The search for the genetic basis of aging: the identification of gerontogenes in the nematode *Caenorhabditis elegans*. *J. Amer. Geriatr. Soc.* 40, 936–945
- Kalil R.E. (1990) Nervenverknüpfung im jungen Gehirn. *Spektrum Wiss.* 2/90, 94–102
- Kandel E.R., Schwartz J.H., and Jessell T.M. (1996) *Neurowissenschaften*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Karten H.J. (1991) Homology and evolutionary origins of the «neocortex». *Brain Behav. and Evol.*, 38, 264–272
- Katz L.C. and Shatz C.J. (1996) Synaptic activity and the construction of cortical circuits. *Science* 274, 1133–1138
- Ketteman H. and Ransom B.R. (ed.) (1995) *Neuroglia*. Oxford University Press, Oxford
- Keynes R. and Krumlauf R. (1994) Hox genes and regionalization of the nervous system. *Ann. Rev. Neurosci.* 17, 109–132
- Killackey H.P., Rhoades R.W., and Bennet-Clarke C.A. (1995) The formation of a cortical somatotopic map. *Trends Neurosci.* 18, 402–407
- Kocisko D.A., Come J.H., and Priola S.A. (1994) Cell-free formation of protease-resistant prion protein. *Nature* 370, 471–473
- König R., Engel A.K., and Singer W. (1996) Integrator or coincidence detector? The role of the cortical neuron revisited. *Trends Neurosci.* 19, 130–137
- Koopowitz H. (1989) Polyclad neurobiology and the evolution of central nervous system. In: P.A.V. Anderson (ed.) *Evolution of the first nervous system*. Plenum Press, NY
- Koza J., Rice J., and Roughgarden S. (1992) Evolution of food-foraging strategies for the caribbean *Anolis* lizard using genetic programming. *Adaptive Behav.* 1, 171–199
- Krämer G. (1993) *Alzheimer Krankheit*. Thieme (Trias), Stuttgart
- Krämer G. (1993) *Dem Schlaganfall vorbeugen*. Thieme (Trias), Stuttgart
- Krubitzer L. (1995) The organization of neocortex in mammals: are species differences really so different? *Trends Neurosci.* 18, 408–417
- Lamberts S.W., van den Beld A.W., and van der Lely A.-J. (1997) The endocrinology of aging. *Science* 278, 419–424
- Levy-Lahad E., Wasco W., Poorkaj P. et al. (1995) Candidate gene for the chromosome 1 familial Alzheimer's disease locus. *Science* 269, 973–977
- Levy-Lahad E., Wijsman E., and Nemens E. (1995) A familial Alzheimer's disease locus on chromosome 1. *Science* 269, 970–978
- Lithgow G.J. and Kirkwood B.L. (1996) Mechanisms and evolution of aging. *Science* 273, 80
- Lumsden A. (1990) The cellular basis of segmentation in the developing hindbrain. *Trends Neurosci.* 8, 329–335
- Lumsden A. and Gulisano M. (1997) Neocortical neurons: where do they come from? *Science* 278, 402–403
- Lumsden A. and Krumlauf R. (1996) Patterning the vertebrate neuraxis. *Science* 274, 1109–1115
- Marx J. (1995) Helping neurons find their way. *Science* 268, 971–973
- Maurer K., Ihl R., und Fröhlich L. (1993) *Alzheimer*. Springer, Berlin
- McArthur J.C. and Johnson R.T. (1989) AIDS and the brain: neurological complications of human immunodeficiency virus infection. In: G. Adelman (ed.) *Neuroscience year. Suppl. 1. Encyclopedia of neuroscience*. Birkhäuser, Boston
- McFareland D. (1989) *Biologie des Verhaltens: Evolution, Physiologie, Psychobiologie*. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim
- Meda L., Cassatella M.A., and Rossi F. (1995) Activation of microglial cells by beta-amyloid protein and interferon-gamma. *Nature* 374, 647–649
- Mlot C. (1996) Microbes hint at a mechanism behind punctuated evolution. *Science* 272, 1741
- Molnár Z. and Blakemore C. (1995) How do thalamic axons find their way to the cortex? *Trends Neurosci.* 18, 389–397
- Morrison J.H. and Hof P.R. (1997) Life and death of neurons in the aging brain. *Science* 278, 412–419
- Neve R.L. and Robakis N.K. (1998) Alzheimer's disease: a re-examination of the amyloid hypothesis. *Trends Neurosci.* 21, 15–19
- Nicholls J.G., Martin A.R., and Wallace B.G. (1992) *From neuron to brain*. Sinauer, Sunderland
- Nicholls J.G. and Saunders N. (1996) Regeneration of immature mammalian spinal cord after injury. *Trends Neurosci.* 19, 229–234
- Nieuwenhuys R., Voogd J., and van Huijzen C. (1991) *Das Zentralnervensystem des Menschen* (2. Aufl.). Springer, Berlin
- Northcutt R.G. (1984) Evolution of the vertebrate central nervous system: patterns and processes. *Am. Zool.* 24, 701–716
- Northcutt R.G. and Kaas H. (1995) The emergence and evolution of mammalian neocortex. *Trends Neurosci.* 18, 373–379
- Nudo R.J., Wise B.M., SiFuentes F., and Milliken G.W. (1997) Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 272, 1791–1794

- Penfield W. and Rasmussen T. (1950) The cerebral cortex of man. Macmillan, New York
- Pennisi E. (1996) Premature aging gene discovered. *Science* 272, 193–194
- Povinelli D.J. and Preuss T.M. (1995) Theory of mind: evolutionary history of a cognitive specialization. *Trends Neurosci.* 18, 418–424
- Prusiner S.B. (1989) Prions and central nervous system degeneration In: G. Adelman (ed.) *Neuroscience year. Suppl. 1. Encyclopedia of neuroscience.* Birkhäuser, Boston
- Rakic P. (1988) Specification of cerebral cortical areas. *Science* 241, 170–176
- Rakic P. (1995) A small step for the cell, a giant leap for mankind: a hypothesis of neocortical expansion during evolution. *Trends Neurosci.* 18, 383–388
- Reichert H. (1993) Molecular correlates of neuronal specificity in the developing insect nervous system. *Mol. Neurobiol.* 7, 349–362
- Reichert, H. (1996) The making of a brain: developmental, genetic, and evolutionary insights in insects. In: N. Elsner and H.-U. Schnitzler (eds.) *Brain and evolution. Proc. 24th Göttingen Neurobiol. Conf. Vol. 1* Thieme, Stuttgart
- Roush W. (1996) New neurons use lookouts to navigate nervous system. *Science* 271, 1807–1808
- Roush W. (1996) The supple synapse: an affair that remembers. *Science* 274, 1102–1103
- Roush W. (1997) Fast-forward aging in a mutant mouse? *Science* 278, 1013
- Rowak R. (1994) Moving developmental research into the clinic. *Science* 266, 567–568
- Ruegg M.A. and Bixby J.L. (1998) Agrin orchestrates synaptic differentiation at the vertebrate neuromuscular junction. *Trends Neurosci.* 21, 22–27
- Schuman E. (1997) Growth factors sculpt the synapse. *Science* 275, 1277–1278
- Selkoe D.J. (1992) Alterndes Gehirn – alternder Geist. *Spektrum Wiss.* 11/92, 124–132
- Selkoe D.J. (1992) Amyloid-Protein und Alzheimersche Krankheit. *Spektrum Wiss.* 1/92, 56–65
- Selkoe D.J. (1997) Alzheimer's disease: genotypes, phenotype, and treatments. *Science* 275, 630–631
- Shatz C.J. (1992) Das sich entwickelnde Gehirn. *Spektrum Wiss.* 11/92, 44–52
- Sherrington R., Rogaev E.L., and Rommens J.M. (1995) Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset Alzheimer's disease. *Nature* 375, 754–760
- Simeone A., Gulisano M., Acampora D., Stornaiuolo A., Rambaldi M., and Bonicinielli E. (1992) Two vertebrate homeobox genes related to the *Drosophila* empty spiracles gene are expressed in the embryonic cerebral cortex. *EMBO Journal* 11, 2541–2550
- Singer W. (1995) Development and plasticity of cortical processing architectures. *Science* 270, 758–764
- Stanley S.M. (1981) The evolutionary timetable. Basic Books, New York
- Strauss E. (1988) Getting handle on the molecules that guide axons. *Science* 279, 481–482
- Stürmer C.A.O. (1992) Regeneration von Nervenfasern im Sehsystem. *Spektrum Wiss.* 6/92, 40–49
- Tattersall I. (1997) Ein neues Modell der *Homo*-Evolution. *Spektrum Wiss.* 6/97, 64–72
- Tessier-Lavigne M. and Goodman C.S. (1996) The molecular biology of axon guidance. *Science* 274, 1123–1133
- Thor S. (1995) The genetics of brain development: conserved programs in flies and mice. *Neuron* 15, 975–977
- Thorne A. und Wolpott M.H. (1992) Multiregionaler Ursprung des modernen Menschen. *Spektrum Wiss.* 6/92, 80–87
- Travis J. (1994) Wiring the nervous system. *Science* 266, 568–570
- Vito P., Lacaná E., and D'Adamino L. (1996) Inferring with apoptosis: Ca²⁺-Binding protein ALG-2 and Alzheimer's disease gene ALG-3. *Science* 271, 521–525
- Vogel G. (1998) Possible new cause of Alzheimer's disease found. *Science* 279, 174
- Walsh C. and Cepko C.L. (1990) Cell lineage and cell migration in the developing cerebral cortex. *Experientia* 46, 940–947
- Wickelgren I. (1996) For the cortex, neuron loss maybe less than thought. *Science* 273, 48–50
- Wickelgren I. (1996) Synapse-making molecules revealed. *Science* 272, 1100
- Wilkinson D.G. and Krumlauf R. (1990) Molecular approaches to the segmentation of the hindbrain. *Trends Neurosci.* 13, 335–339
- Young W. (1996) Spinal cord regeneration. *Science* 273–451
- Zhang J., Dawson V.L., Dawson T.M., and Snyder S.H. (1994) Nitric oxide activation of poly (ADP-ribose) synthetase in neurotoxicity. *Science* 263, 687–689

Kapitel 3:

Wie Gehirne Signale ihrer Umgebung erschließen

3.1 Signale und Auslösemechanismen

Umwelten

Organismen nehmen Reize (Stimuli) ihrer Umgebung wahr und vermögen, diese zu beantworten. *Reizbarkeit* ist ein Kennzeichen des Lebendigen. Sie bildet die Grundlage für Orientierung und Kommunikation und stellt somit einen wichtigen Überlebensfaktor dar.

Tiere und Menschen haben ihre eigenen Umwelten, in denen ihnen eine Funktion und damit eine Bedeutung zukommt. Umwelten werden als physikalisch/chemisch definierbare Zustände bzw. Zustandsänderungen mit Hilfe adäquater Sinneszellen – Photorezeptoren, Mechanorezeptoren, Thermorezeptoren, Schmerzrezeptoren, Chemorezeptoren – wahrgenommen und im Zentralnervensystem (ZNS) ausgewertet. Umwelt kann für Tier und Mensch nur das sein, was die Systemeigenschaften der Signale verarbeitenden Sinnesorgane und Nervennetze erlauben.

Die sensorischen Systeme greifen unterschiedliche Spektren von Sinnesmodalitäten ab (Gesichtssinn, Hörsinn, Tastsinn, Temperatursinn, Schmerzsin, Geruchssinn, Geschmacksinn) und ermöglichen, innerhalb einer Modalität (zum Beispiel Gesichtssinn) verschiedene Reizqualitäten (wie Farbe oder Form) und Reizquantitäten (zum Beispiel Helligkeiten) zu unterscheiden.

In Anpassung an den Lebensraum zeigen sich besondere Begabungen. Beim Menschen spielt das Sehen eine führende Rolle. Bei Vögeln ist das Sehen geradezu perfektioniert. Im Zentrum der Retina befinden sich dicht gebündelt mehrere Hunderttausend Sehzellen pro mm^2 . Dementsprechend ist das visuelle Auflösungsvermö-

gen bei Greifvögeln bis zu 8mal höher als beim Menschen. Wie mit einem Teleobjektiv erkennen sie aus großen Höhen selbst kleinste Beutetiere und behalten gleichzeitig ein großes Gebiet im Auge. Ein Hund dagegen lebt überwiegend in einer Welt von Gerüchen, Schaben in einer Welt von Vibrationen, die Fledermaus orientiert sich nachts durch Ultraschall, schwach elektrische Fische mit Hilfe von elektrischen Feldern und Klapperschlangen durch Infrarot-rezeptoren.

Von allen Umweltreizen, die das ZNS über die Sinnesorgane erreichen, ist nur ein begrenzter Ausschnitt biologisch wichtig. Darin enthaltene Signale zu erkennen und zu orten, gehört zu den Hauptaufgaben der sensorischen Systeme (Abb. 3.1). Signalübermittlung kann je-

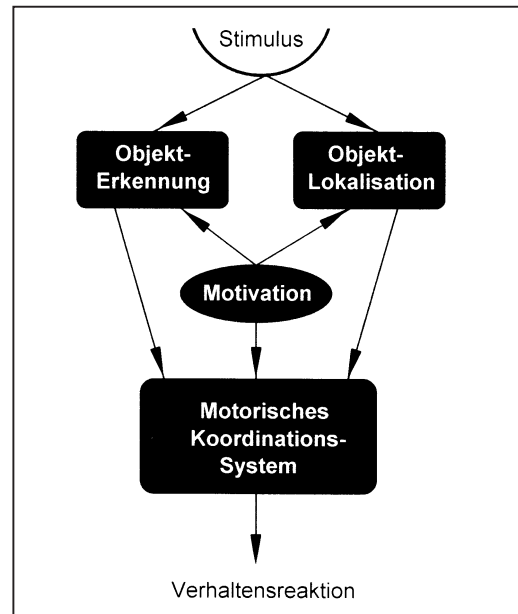


Abb. 3.1 Grundprozesse, die an der Auslösung einer Verhaltensreaktion beteiligt sind

doch nur dann funktionieren, wenn die Bedeutung des Signals vorher mit dem Empfänger in der *Stammesgeschichte* oder während der *Individualgeschichte* vereinbart worden ist. Wir verstehen daher unter *Erkennung* die Zuordnung von Signalen aus der Umwelt zu angeborenen oder erlernten Bedeutungsklassen.

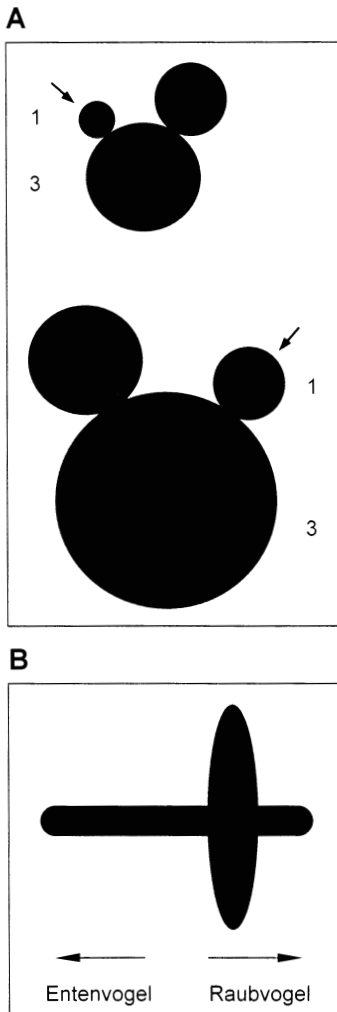


Abb. 3.2 A) Schlüsselreize für die Auslösung des Bettelns junger Amseln. Die Attrappe eines Elternavogels wird immer dann maximal beantwortet, wenn das Verhältnis Kopf-zu-Rumpf bezogen auf die Durchmesser 1:3 beträgt. Der Pfeil kennzeichnet jeweils den mutmaßlichen Kopf des Elternavogels, den die Nestlinge anbetteln. B) Figurale Merkmale, an denen junge Truthähne aufgrund individueller Erfahrung Raubvögel von friedlichen Entenvögeln unterscheiden. (Nach Tinbergen 1951)

Auslösemechanismen

Vereinbarungen, die Signale und ihre Bedeutung betreffen, können relativ fest sein und schnell funktionieren, das heißt eine entsprechende Wahrnehmung oder Reaktion rasch auslösen. *Auslösemechanismen* (AMs) werden vom Menschen schnell gelernt. Die Werbeindustrie profitiert davon. Je einfacher und treffender die Werbung, umso besser ist ihre Wirkung, desto kürzer kann der Blick auf das Werbeplakat vom Auto aus oder der Werbespot im Fernsehen sein.

Angeborene AMs sind Erkennungssysteme mit *Erwartungshaltung*, die sich bei einer Tierart (seltener beim Menschen) in dem natürlichen Selektionsprozeß der Evolution als vorteilhaft herausgebildet haben. Vertreter dieser Tierart reagieren auf relativ einfache, charakteristische Auslöser oder *Schlüsselreize* – die zum Beispiel von Beuteobjekten, Rivalen, Eltern oder Geschlechtspartnern ausgehen – in artgemäßer Weise, ohne diese Zuordnungen jemals gelernt zu haben. Schnelle Objekt-Orientierung hat Vorteile für die *Fitness* (Abb. 3.2). Voraussetzung ist, daß die verhaltensrelevanten Objekte in der natürlichen Umwelt vorkommen und die Erkennungssysteme auf Objekt-Kategorien ausgerichtet sind. So gehören zur Beutekategorie der Erdkröte bewegte Objekte, die etwa halb so groß wie ihr Maul sind; unter länglichen schmalen Objekten werden solche bevorzugt, die sich in Richtung ihrer Körperlängsachse bewegen. Ein Nachteil *angeborener Erkennungssysteme* besteht darin, daß sie begrenzt anpassungsfähig sind. Kröten lernen zum Beispiel nicht, ein quer zur Längsachse bewegtes Objekt als Beute zu bevorzugen, allerdings tritt solche Beute im natürlichen Lebensraum der Kröte auch nicht auf.

Je nach Ziel und Zweck von Verhaltensweisen können Anteile angeborener und erlernter AMs in unterschiedlichem Ausmaß miteinander verschränkt sein. Entenküken folgen gleich nach dem Schlüpfen zunächst jedem Objekt, das sich bewegt und mehrsilbige Lautfolgen produziert. Diese Signale werden von einem angeborenen AM erkannt und beantwortet. Die Konfiguration des Objekts spielt zunächst keine Rolle. Sie wird erst während einer sensiblen Phase (13 bis 16 Tage nach dem Schlüpfen) geprägt. Dann folgen die Küken nur noch dem

Objekt, das sie in der *Prägungsphase* angetroffen haben, egal wie es aussieht. Normalerweise ist es jedoch das Elterntier.

Nach klassischer Definition sollen sich Prägungsvorgänge von gewöhnlichen Lernformen in drei Punkten unterscheiden: (1) Die Prägung erfolgt in einer kritischen Periode; (2) sie ist irreversibel; (3) sie beeinflusst später sich entwickelnde Antwortsysteme, die zur Zeit der Prägungserfahrung noch nicht reif waren. Alle drei Punkte erfuhren Einschränkungen oder mußten revidiert werden aus folgenden Gründen: In den Prägungsexperimenten mit Entenküken wurden unnatürliche visuelle Objekte verwendet; keine spezie-typischen auditorischen Stimuli wurden geprüft; die Tiere wurden in sozialer Isolation aufgezogen. Neue Definitionen der Prägung berücksichtigen ein adaptives Konzept früher Erfahrung (early experience). In der frühen Entwicklung bevorzugen junge Tiere Bekanntes, später dagegen in Abstufungen Neues.

Ein anderes Beispiel: Junge Truthähne reagieren auf über sie hinweg fliegende große Vögel mit Fluchtverhalten. Jeder bewegte Schatten löst durch den angeborenen AM Flucht aus. Im Laufe der Zeit gewöhnen sie sich jedoch an das Flugbild der häufig vorüberziehenden friedlichen Entenvögel (langer Hals, kurzer Schwanz), während die selteneren Raubvögel (kurzer Hals, langer Schwanz) weiter gemieden werden (Abb. 3.2B). Der Schlüsselreiz ist jetzt spezifiziert, der zugeordnete AM ist *durch Erfahrung (Gewöhnung) selektiv* geworden.

Auch Menschen können sich mit Tieren durch Schlüsselreize verständigen. Es wird darüber berichtet, wie ein amerikanischer Zoologe sein Flugzeug als Schlüsselreiz einsetzte, um jungen Kranichen – die er aufgezogen hatte – die Flugroute in die Winterquartiere zu weisen (Abb. 3.3).

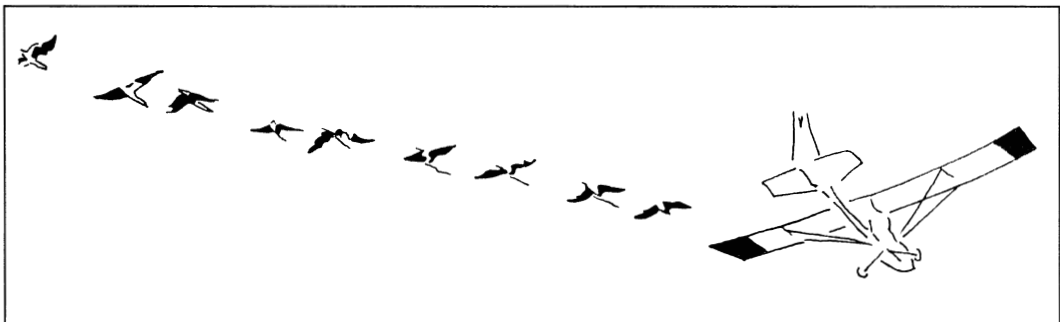


Abb. 3.3 Menschen verständigen sich mit Tieren durch Schlüsselreize. Neun Schreikraniche fehlten die Eltern, die sie aus Idaho in ihre 1200 km entfernten Winterquartiere nach New Mexico geleiten sollten. Der Zoologe Kent Clegg strich die Flügelspitzen seines weißen Ultraleichtflugzeugs schwarz an, simulierte auf diese Weise einen Elternavogel und führte die Jungkraniche auf ihre erste Flugreise. (Nach AP-Foto, 1997)

Motivation, Kontext, Konvention

Auslösemechanismen hängen von der *Verhaltensmotivation* (Handlungsbereitschaft) ab. Für einen Sperling sind in der Nestbauphase Moos und Zweigmaterial bedeutsam, weniger das Futter. Während der Balz übersieht er den Halm, dann spielt der Geschlechtspartner die entscheidende Rolle. Starke Verhaltensmotivation kann auch zu Reaktionen auf unpassende Objekte führen. Wenn ein hochmotiviertes Erdkrötenmännchen während der Laichzeit im Teich kein Weibchen findet, umklammert es ersatzweise morsche Äste.

In der Evolution hatten zweifellos solche Erkennungssysteme Vorteile, die offen sind und sich individuellen Bedürfnissen durch Lernen anpassen. Flexibilität stellt aber auch gewisse Ansprüche an das ZNS, denn Offenheit darf nicht zur Beliebigkeit führen. Wenn neue Signalkombinationen interpretiert und neue Verhaltensweisen entworfen werden, müssen auch die Konsequenzen vorhergesagt und bewertet werden. Hierbei ist das Wissen über vergangene Erfolge und Mißerfolge in aktuelle Pläne zu integrieren.

Signale oder Zeichen ohne einen Empfänger, der sie erkennt, existieren nicht. Je nach Erfahrung und Wissen kann ein Reizmuster für verschiedene Individuen unterschiedliche Signalwirkung haben. Dasselbe Reizmuster kann auch von einem Individuum je nach *Kontext* unterschiedlich gedeutet werden.

Beim Menschen ist der Bestand der *Zeichen* vom Wissensumfang des Individuums, aber auch ganzer Gesellschaftsgruppen oder Kulturkreise abhängig (Schriftzeichen, Computer-

zeichen, Verkehrszeichen, Hinweissymbole). Wenn Kulturen versinken, können Zeichen ihren Objektbezug verlieren (zum Beispiel Hieroglyphen) oder eine neue Bedeutung gewinnen (der griechische Buchstabe τ galt in der altchristlichen Kirche als heiliger Buchstabe, weil er der Gestalt des Kreuzes Christi am nächsten kam). Wissenschaftliche Entwicklungen lassen neue Zeichen prägen (zum Beispiel die Symbole der Mengenlehre).

Auch Sprache hat Zeichencharakter, indem sprachliche Zeichen stellvertretend auf Objekte oder Sachverhalte hinweisen. Jene Zeichen sind willkürlich und bedürfen einer Übereinkunft (Konvention). Menschen besitzen ein angeborenes Spracherwerbsprogramm. Man versteht darunter eine Universalgrammatik. Erst durch Anwendung grammatischer Regeln erlangt dann die Sprache (Sprechen bzw. Schreiben) ihre Bedeutung.

3.2 Schlüsselreize und der Gestalt-Begriff

Gestalt

In der Wahrnehmungspsychologie versteht man unter *Gestalt* ein Objekt oder Muster, das in seiner Gesamtheit als ein von einem Hintergrund sich abhebbendes Ganzes erkannt wird. Dabei kommt es nicht auf die Summe der Komponenten an, sondern auf ihre *Beziehung* zueinander. Das Gestalt-Konzept ist auch auf Schlüsselreize anwendbar. Ist der Beziehungscharakter durch räumliche Anordnungen, Orientierungen oder Proportionen bestimmt, dann sprechen wir von *Raumgestalt* (vgl. Abb. 3.2A). Einfaches klassisches Beispiel ist die Drohgebärde des Stichlingsmännchen: Senkrechtstellung seiner Körperlängsachse, den Kopf nach unten gerichtet, signalisiert dem männlichen Rivalen Angriffsbereitschaft. Dabei hat sich am Fisch selbst nichts geändert, lediglich seine Körperlage in Bezug zur Schwerkraft ist neu. Spielt Bewegung eine Rolle, dann ist der Zusammenhang räumlich/zeitlich definiert, und wir sprechen von *Bewegungsgestalt*. Ein Beispiel hierfür ist die Raubvogel/Entenvogel-Unterscheidung (Abb. 3.2B).

Gestalt-Aspekte kommen auch bei Schlüsselreizen anderer Sinnesmodalitäten zur Geltung.

Paarungsbereite Grillenfroschweibchen erkennen den artspezifischen Paarungsruf der Männchen an der Kombination bestimmter hoch- und niederfrequenter Töne und deren Relation zueinander. Weibliche Seidenspinner locken ihre Männchen durch Duftstoffe an, die verschiedene Pheromone in artspezifischer Kombination enthalten. Wir sprechen daher besser von *Schlüsselreizmuster*. Je einfacher das Muster (die Gestalt), desto geringer ist die zur Erkennung erforderliche Informationsmenge, desto schneller wird es erkannt.

Kategorie und Invarianz

Der relationale Beziehungscharakter in der Gestaltwahrnehmung hat mehrere Vorteile:

1. Variationen innerhalb eines Schemas (Kategorie) sind möglich ohne, daß die Bedeutung verloren geht. Eine Bedeutung läßt sich durch *Abstraktionen* akzentuieren. Typisches Beispiel ist die Karikatur.
2. Bedeutungszuordnungen sind robust. Wir verstehen darunter die *Invarianz* (Unveränderlichkeit) einer Konfiguration gegenüber Veränderungen anderer Reizparameter. Hierzu einige Beispiele. Wir erkennen den Buchstaben B als solchen, unabhängig davon wie groß das B ist, welchem Schrifttyp das B angehört und in welchem Kontrast (weiß vor schwarz oder schwarz vor weiß) es erscheint. Im Internet werden via e-mail Symbole für gut (:-)) oder schlecht (:() aufgrund ihrer Lage-Invarianz korrekt gedeutet. Die Raubvogel/Entenvogel-Unterscheidung ist abhängig vom Bewegungsvektor des Flugbildes (Abb. 3.2B), jedoch unabhängig von der Bewegungsebene: Ein Raubvogel wird an seiner Konfiguration erkannt, unabhängig davon, in welcher Richtung er das Gesichtsfeld des Betrachters durchquert. Wir erkennen eine Melodie – zum Beispiel die «Kleine Nachtmusik» – unabhängig von Tonart oder Instrumentierung, ob sie von den Wiener Philharmonikern gespielt, von uns gepfiffen oder auf dem Kamm geblasen wird. Die Invarianzen sind für jede Konfiguration jedoch nicht unbegrenzt.
3. Unterscheidungen zwischen Figur und Hintergrund werden vereinfacht. Das ist vor

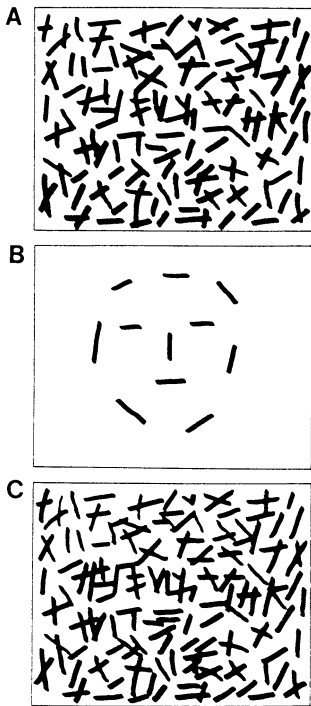


Abb. 3.4 Hintergrundmaskierung. A) Durchsichtige Folie mit einer Hintergrundstruktur. B) Folie mit der Konfiguration eines Gesichts. C) Folien A und B übereinandergelegt: Das Gesicht wird durch den Hintergrund maskiert; sobald eine Folie bewegt wird, isoliert sich das Gesicht vom Hintergrund

allein dann der Fall, wenn beide gegliedert sind und die Gefahr besteht, daß die Figur durch den Hintergrund *maskiert* (verschluckt) wird. Wir veranschaulichen dies mit zwei Overheadfolien: Eine Folie besteht aus einer großen unregelmäßigen Strichstruktur (Abb. 3.4A), die andere zeigt aus den gleichen Strichelementen die Konfiguration eines Gesichts (Abb. 3.4B). Werden beide Folien übereinandergelegt, dann ist das Gesicht durch die großflächige Struktur maskiert (Abb. 3.4C). Wird eine Folie gegenüber der anderen bewegt, dann isolieren sich die Merkmale der Figur vom Hintergrund durch den Bewegungsvektor und signalisieren in ihrer Gesamtheit «Gesicht». Invarianz spielt hierbei ebenfalls eine Rolle, denn das Erkennen wird durch Änderung des Bewegungsvektors oder durch Änderung der Be-

wegungsgeschwindigkeit nicht beeinflusst. Interessant ist, daß – während wir das Gesicht als solches erkennen – die Wahrnehmung des Hintergrunds weitgehend unterdrückt wird. Wir können uns entweder auf die Figur oder den Hintergrund konzentrieren. Dazu ein anderes Beispiel. Die Interpretation der Figur in Abbildung 3.5 hängt davon ab, was wir als Hintergrund definieren: Ist er schwarz, dann erkennen wir das Profil eines weiß geformten Bechers; ist der Hintergrund weiß, dann erkennen wir die schwarzen Gesichts-Silhouetten von Zwillingen. Auch hier können wir uns nur für eine Interpretation nacheinander entscheiden und nicht für beide gleichzeitig. Dies beweist, daß beim Gestalterkennen *Ja/Nein*-Entscheidungen gefällt werden. Egal, ob die Entscheidung richtig oder falsch ist, sie ist hier jeweils eindeutig.

Menschen aus Kulturen, die keine Fotografien kennen, sind häufig nicht in der Lage, Objekte auf einem Foto zu identifizieren, weil dort ein wesentliches Merkmal für die Objekt/Hintergrund-Unterscheidung fehlt, nämlich die *Bewegung*. Bewegte Objekte, bewegte Menschen oder Tiere, heben sich vor einem unbewegten Hintergrund ab. Wenn ein Tier nicht bemerkt oder erkannt werden will, bleibt es stehen, damit es vom Hintergrund maskiert (verschluckt) wird. Um eine stationäre Szenerie – zum Beispiel eine Landschaft – im Raum auflösen zu können,

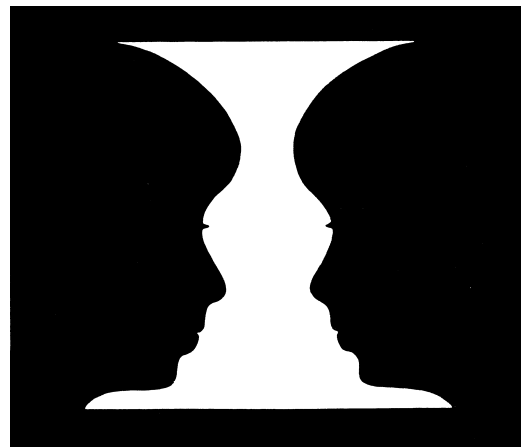


Abb. 3.5 Beziehungen zwischen Figur und Hintergrund: Becher oder zwei Gesichts-Silhouetten?

führen wir mehr oder weniger bewußt Kopfbewegungen durch. Diese *Bewegungsparallaxe* führt dazu, daß sich Objekte und Hintergrundstrukturen im Raum relativ zueinander verschieben und somit einordnen lassen. Gleichzeitig kann auf diese Weise die Raumtiefe geschätzt werden.

3.3 Vom AM-Konzept zum neurophysiologischen Korrelat

Das Problem mit dem Schlüssel

Das klassische Konzept der Auslösemechanismen (AMs) diente als Denkmodell: Ein Schlüsselreiz aktiviert den zugeordneten AM nach dem Schlüssel-Schloß-Prinzip; der AM löst die entsprechende Verhaltensreaktion aus. Die Vorstellung des Schlüssel-Schloß-Prinzips hat einige Kritiker dazu verleitet, anzunehmen, daß der AM auf einen einzigen, höchst spezifischen Reiz ausgerichtet sei, was zweifellos nicht der Fall sein kann (vgl. Kap. 3.2). Die Modellvorstellung sollte nicht selbsterklärend sein, sondern die Analyse zugrundeliegender physiologischer Prozesse anregen. Demzufolge ist das AM-Konzept im Laufe der Forschung differenziert und präzisiert worden. Heute, etwa 45 Jahre nach dessen Einführung durch Nikolaas Tinbergen und Konrad Lorenz stehen nicht die Begründer der Ethologie auf dem Prüfstand – wie es einige Kritiker gern sehen möchten – sondern wir vor der Frage, wie wir ihre Anregungen experimentell genutzt haben. Tinbergen (1951) wies ausdrücklich darauf hin:

«Die Frage nach gestalteter Wahrnehmung hat, seit Köhler (1918) und Wertheimer (1922) sie stellten, viel Aufsehen erregt [...]. Doch sollte man darüber nicht vergessen, daß das Gestaltprinzip zwar richtig beschreibt, jedoch nichts erklärt [...] und daraus ergibt sich die [...] Aufforderung, den höchstverwickelten Zusammenhang zu analysieren, den man mit dem Wörtchen [Schlüssel-] Reiz abzutun pflegt».

Auf der Suche nach neurophysiologischen Entsprechungen hatte bereits Erich von Holst betont, daß ein Reiz kein Reiz ist, es sei denn das neurosensorische System macht ihn dazu. Sensorische und sensomotorische Prozesse *erschlie-*

Ben verhaltensrelevante Signalwelten (Objektkategorien).

Im einfachsten Fall wird ein Schlüsselreiz (SR) von einem sensorischen Detektorneuron (DN) erkannt, das ein Kommandoneuron (KN) aktiviert; dieses befiehlt dem zugeordneten motorischen Koordinationssystem (MKS), eine entsprechende Verhaltensreaktion (VR) in Gang zu setzen:

SR → DN → KN → MKS → VR

Der Auslösemechanismus besteht dann aus DN und KN.

Gibt es Kommando-Neurone?

Ob es einfache AMs dieser Art bei Wirbeltieren gibt, ist zweifelhaft.

Nach dem Kommandoneuron-Konzept ist Erregung von KN notwendig (n) und ausreichend (a), um VR auszulösen. Diese n&a Bedingung läßt sich experimentell überprüfen: Eine Erregung von KN durch intrazelluläre elektrische Stimulation sollte VR auslösen (a-Kriterium); nach Ausschaltung von KN sollte VR ausfallen (n-Kriterium).

Für solche Untersuchungen gibt es jedoch nur wenige Beispiele, und diese liefern problematische Ergebnisse. Bei Fischen zum Beispiel wird ein bestimmtes Verhaltensmuster – schreckhaftes Umkehren und Wegschwimmen – durch Wellenturbulenz ausgelöst. An der Vermittlung zwischen Reiz und Reaktion sind nur drei Zelltypen beteiligt: Strömungsempfindliche Haarzellen-Rezeptoren, paarig angelegte Mauthner-Neurone und Motoneurone, die die zugeordnete Muskulatur aktivieren. Experimentell scheint die n&a Bedingung für das Mauthner-Neuron als KN zunächst erfüllt zu sein. Allerdings können nach Ausschaltung der Mauthner-Neurone Ersatzneurone die Funktion übernehmen. Solche Plastizität sieht das Kommandoneuron-Konzept jedoch nicht vor.

Parallelverarbeitende Kommandosysteme

Bei komplexen Reiz-Reaktionszusammenhängen können AMs verschiedenartige Prozesse

zwischen Sinnesorganen und Muskeln einschließen: *Erkennen* und *Orten* des Signals auf der einen Seite, *Auswählen* und *Starten* der Verhaltensreaktion auf der anderen. Je nach Art, Ziel und Zweck einer Verhaltensweise sind Sinneszellen und integrative Neurone zentral-nervöser Netzwerke in unterschiedlichem Ausmaß und in verschiedener Kombination an AMs beteiligt. Anschaulich sprechen wir von «neuralen Arbeitsgemeinschaften» (*Kommando auslösende Systeme*), deren Mitglieder kooperativ und arbeitsteilig für diverse Teilfunktionen in verschiedenen Hirnbereichen gleichzeitig tätig sind (Prinzip der «parallel verteilten Signalverarbeitung»). Ihre Zusammensetzung ist ziel- und aufgabenbezogen, wobei einige Mitglieder verschiedenen Arbeitsgemeinschaften angehören können.

Alle Prozesse, die zwischen Reiz und Reaktion ablaufen, unterliegen zudem der Kontrolle durch *Aufmerksamkeit*, *Motivation* und *Erfahrung*.

3.4 Fallstudie: Wie analysiert ein Kröten- hirn visuelle Objekte?

Verhaltenssequenzen

In bestimmten Reizsituationen verhalten sich Kröten und Menschen – wenn auch unterschiedlich motiviert – in ähnlicher Weise. Eine Fliege an der Wand stört uns. Wir wenden uns ihr zu, nähern uns vorsichtig, fixieren sie eine Weile und fangen sie mit der Hand. Eine beutemotivierte Kröte reagiert im Prinzip ähnlich:

- Zuwendung zur Beute (z)
- Annäherung (a)
- binokulares Fixieren (f)
- Ergreifen der Beute per Zungenschlag und Schnappen (s)

Bleiben wir zunächst bei der Kröte. Jeder Beutefang-AM (für z, a, f und s) muß die Frage beantworten können «Was ist das für ein Objekt?». Die AMs unterscheiden sich in der Ortung des Signals und damit in der Beantwortung der Frage «Wo ist das Objekt und wie kann es gefangen werden?». Die Sequenz der Fangreaktionen wird daher durch das Ortsverhalten der Beute be-

stimmt. Bewegt sich die Beute auf der Stelle in einiger Entfernung seitlich im Gesichtsfeld, dann reagiert die Kröte

z – a – f – s

Taucht Beute dicht vor ihr auf, reagiert sie mit f–s oder s. Flieht die Beute, ist folgende Sequenz möglich

z – z – z – a – f – a – z – a – f – s

Für s stehen der Kröte hauptsächlich zwei Fangtechniken zur Verfügung: Zungenschlag (kleine Beute) oder Zupacken mit den Kiefern (größere Beute, zum Beispiel ein Regenwurm).

An diesem Beispiel soll gezeigt werden, daß visuell gesteuerten Verhaltensweisen von Amphibien zum Teil ähnliche neurale Funktionsprinzipien zugrundeliegen wie denen von Primaten; dies betrifft

- visuelle Merkmalsfilterung
- Bindung von Merkmalen
- aufmerksamkeitsbezogene Merkmalsbeantwortung
- Assoziation von Merkmalen
- Steuerung von Verhaltensmustern durch sensorische Codes

Merkmalsbeziehungs-Algorithmus

Erdkröten reagieren vorzugsweise auf bewegte Objekte. Wenn wir untersuchen wollen, an welchen Merkmalen die Kröte Beute erkennt, ist es daher sinnvoll, solche Parameter zu verändern, die einen Bezug zur Bewegung haben (Abb. 3.6): Die Kantenlänge parallel zur Bewegungsrichtung (lp) und die Kantenlänge quer zur Bewegungsrichtung (lq). Wie Abbildung 3.10 zeigt, fördert Verlängerung von lp den Signalwert Beute (Abb. 3.10A, N); Verlängerung von lq senkt ihn dagegen deutlich (Abb. 3.10B, N). Bei quadratischen Objekten interagieren die lp - und lq -abhängigen Effekte, wobei Quadrate von 10 mm Kantenlänge maximal beutewirksam sind (Abb. 3.10C, N). Von einer bestimmten Größenspanne ab lösen solche Objekte Fluchtverhalten aus: Ducken, Eingraben, Wegspringen.

Die Beutefangaktivität ist also abhängig von dem Verhältnis der Merkmale lp und lq zueinander. Bei dem Algorithmus, der diese Merkmale zueinander in Beziehung setzt, handelt es sich um einen Schlüssel, mit dem sich das visuelle System der Kröte den Zutritt zur Signalwelt

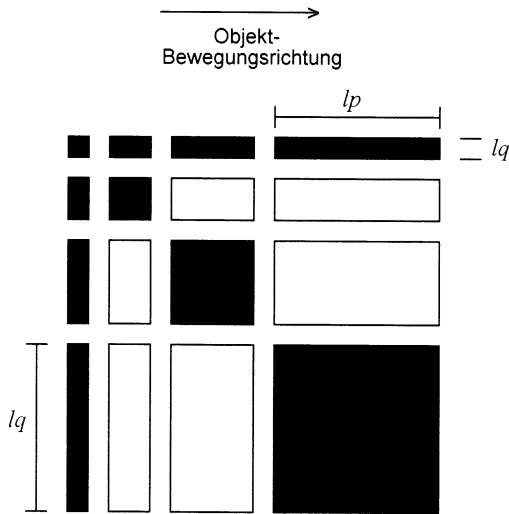


Abb. 3.6 Schlüsselreiz-Analyse bei Erdkröten. Variationsmöglichkeiten der Kantenlängen l_p und l_q von bewegten, rechtwinkligen Objekten. Die Beutefangaktivität der Erdkröte wurde auf die schwarz ausgefüllten Rechtecke getestet; die Streifenbreite betrug 2,5 mm. Vgl. auch Abb. 3.10. (Nach Ewert 1987)

Beute figural erschließt. Dieser Algorithmus optimiert Beute nach Größe und Konfiguration. Darüber gibt auch der «Streifen-Test» Auskunft: Ein in Richtung seiner Längsachse bewegter 2,5 mm breiter Streifen («Längsstreifen», Abb. 3.7A links) wird gegenüber einem quer zur Bewegungsrichtung orientierten («Querstreifen», Abb. 3.7A rechts) als Beute stets bevorzugt. Diese Präferenz ist invariant gegenüber der Bewegungsrichtung, der Bewegungsgeschwindigkeit, der Bewegungsform, der Kontrastrichtung und dem Ort im Gesichtsfeld. Die Befunde aus Abbildung 3.7Ba–c machen deutlich, daß Ausdehnungskomponenten eines Musters quer zur Bewegungsrichtung eher Furcht auslösen.

Die Attraktivität der Beute kann zum Beispiel durch Punktmuster, Kontrastrichtung, Farbe oder Duftstoffe noch weiter beeinflusst werden. Kröten beurteilen beim Beutefang zudem die reale Objektgröße, was Entfernungsschätzung voraussetzt.

Angeboren oder erlernt?

Alle Vertreter der Krötenspezies *Bufo bufo* können Beute mit Hilfe desselben Merkmals-Schlüssels bestimmen. Wir sprechen daher von

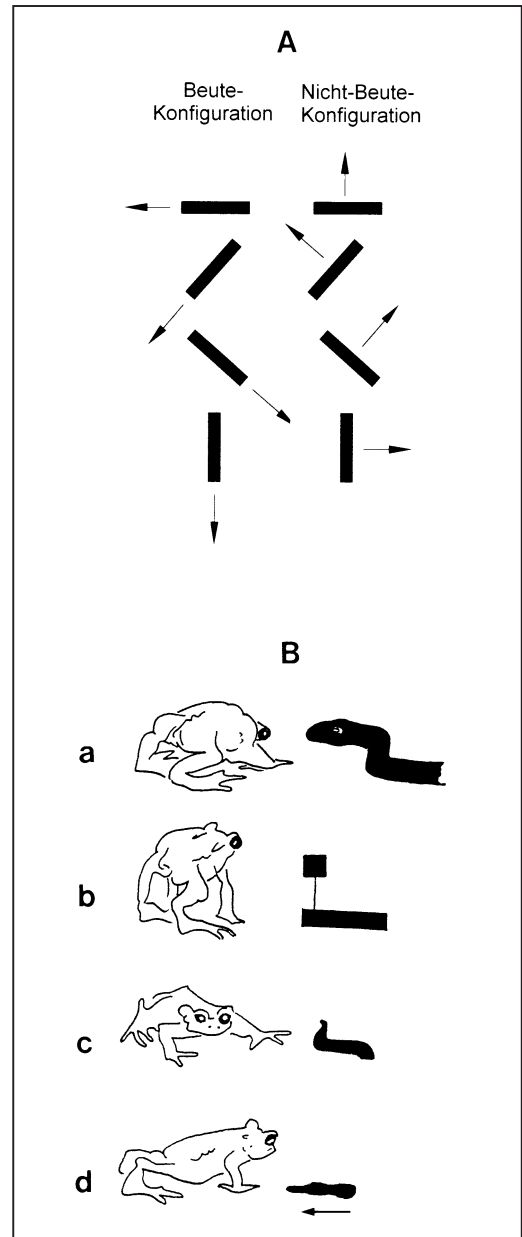


Abb. 3.7 A) Richtungsinvarianz der figürlichen Beuteerkennung der Erdkröte; der Pfeil gibt die Ebene der Bewegungsrichtung des Streifenmusters an. B) Figürliche Feind- und Beutesignale. a–c) Furcht auslösend wirkt: bei einer Hufeisennatter der quer zur Bewegungsrichtung des Körpers ausgerichtete Kopf (a), eine entsprechende Attrappe aus Karton (b), ein an Land schreitender Blutegel, wenn er seinen Saugnapf hebt (c). Sobald sich der Saugnapf des Blutegels in der Bewegungsebene befindet (d), signalisiert der Egel Beute. (Nach Ewert and Traud 1979)

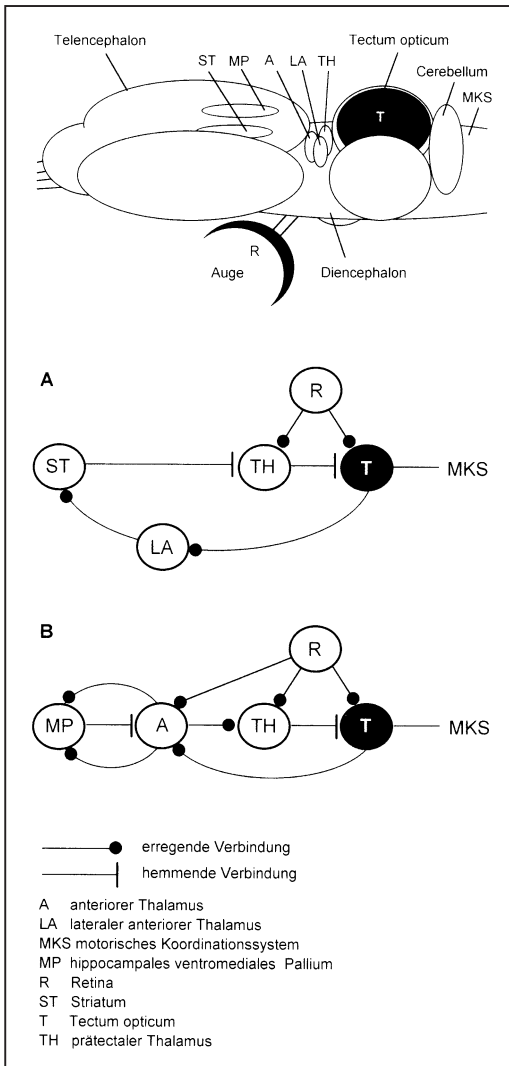


Abb. 3.8 Das visuelle System der Erdkröte. Einfluß verschiedener Vorderhirnstrukturen auf den Beutefang. **A)** Starten einer Beutefangreaktion (MKS) unter Beteiligung des Striatums (ST). **B)** Assoziative Beeinflussung des Beutefangs unter Beteiligung des hippocampalen medialen Palliums (MP). Die Schaltungen in (A) und (B) sind integriert und lediglich zur Veranschaulichung der funktionellen Aspekte separiert. (Nach Ewert 1987, 1997)

einer speziegemeinschaftlichen Eigenschaft. Bei verschiedenen Amphibien-Spezies kommt der Merkmalsbeziehungs-Algorithmus in entsprechender Abwandlung zur Anwendung. Ontogenetische Untersuchungen beweisen, daß Erdkröten und Rotbauchunken, die ohne Beutelerfahrung aufgezogen wurden, vermöge dieses

Algorithmus Beute erkennen. Reifungsprozesse schließen sich an. Verschiedene Lernparadigmen zeigen, daß die Selektivität des Merkmalbeziehungs-Algorithmus in Grenzen modifizierbar ist.

Neurophysiologische Korrelate

Wie sprechen visuelle Neurone der Kröte auf die verhaltenswirksamen Merkmale *lp* und *lq* an?

Das visuelle System der Kröte besteht im wesentlichen aus Auge, Thalamus-Prätectum (Zwischenhirn) und Tectum opticum (Mittelhirndach). Kröten haben eine vollständige Sehnervkreuzung (totales Chiasma opticum). Die Retina (Netzhaut) wird über den Sehnerven als Projektionsbahn sowohl im gegenüberliegenden Tectum als auch im Prätectum retinotopisch abgebildet (Abb. 2.17A und 3.8 oben). Tectum und Prätectum stehen untereinander und mit verschiedenen anderen Hirnstrukturen in Kontakt. Die von der Retina angebotene visuelle Information steht also in verschiedenen Bereichen des Gehirns für parallele und interaktive Verarbeitung zur Verfügung.

Das Neuronennetzwerk der Retina stellt entwicklungsgeschichtlich einen vorgeschobenen Bereich des Zwischenhirns dar. Wie werden die Reizmerkmale *lp* und *lq* hier vorverarbeitet? In der Retina sind überlappende Bereiche von Photorezeptoren über zwischengeschaltete Neurone (Bipolarzellen, Horizontalzellen, Amakrine Zellen) jeweils mit einer Ganglienzelle verbunden. Jede Ganglienzelle besitzt folglich einen eigenen Gesichtsfeldausschnitt, das rezeptive Feld (RF). Funktionell gliedert sich das RF in ein kreisförmiges erregendes (exzitatorisches) rezeptives Feld, ERF (Abb. 3.9A): Wenn ein Objekt diesen Bereich durchquert, dann wird die Ganglienzelle erregt, und sie antwortet mit Aktionspotentialen (Maßeinheit Entladungen/sec). Das ERF wird umgeben von einem inhibitorischen rezeptiven Feld, IRF: Durchquerung dieses Bereichs hemmt die Ganglienzelle (Abb. 3.9C). Daher sprechen die Ganglienzellen auf solche Objekte besonders stark an, die ebenso groß sind wie ihr ERF (vgl. auch Abb. 3.9B).

Kröten besitzen in ihrer Retina (R) vor allem drei Ganglienzelltypen: R2, R3 und R4. Sie un-

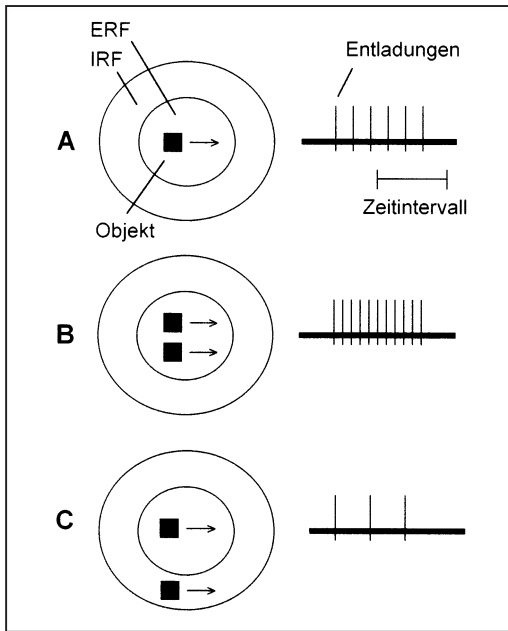


Abb. 3.9 Aufsicht auf das rezeptive Feld einer Ganglienzelle aus der Retina der Kröte. ERF: erregendes rezeptives Feld; IRF: inhibitorisches rezeptives Feld. A) Antwort der Ganglienzelle auf ein durch das ERF bewegtes Objekt. B) Anstieg der Entladungsrate auf zwei gleichzeitig durch das ERF bewegte Objekte. C) Absinken der Entladungsrate, wenn eines der beiden Objekte gleichzeitig das IRF durchquert. (Adaptiert nach Grüsser und Grüsser-Cornehls 1976; Ewert 1984)

terscheiden sich in der Sehwinkelgröße ihrer ERF-Durchmesser:

4–6° Ø [R2], 8–10° Ø [R3], 12–16° Ø [R4]

und in der Stärke der IRFs:

$IRF_{R2} > IRF_{R3} > IRF_{R4}$

Alle Ganglienzellen reagieren mehr oder weniger empfindlich auf bewegte Objekte. Ihren ERF-Größen entsprechend bevorzugen sie Querstreifen und Quadrate bestimmter Kantenlänge (Abb. 3.10B und C). Längsstreifen werden dagegen kaum unterschieden (Abb. 3.10A). Mit diesen Neuronen allein könnten Kröten daher nicht erfolgreich auf Beutefang gehen. Besitzt ihr Gehirn Filter für die Erfassung der Merkmalsbeziehungen lp/lq ?

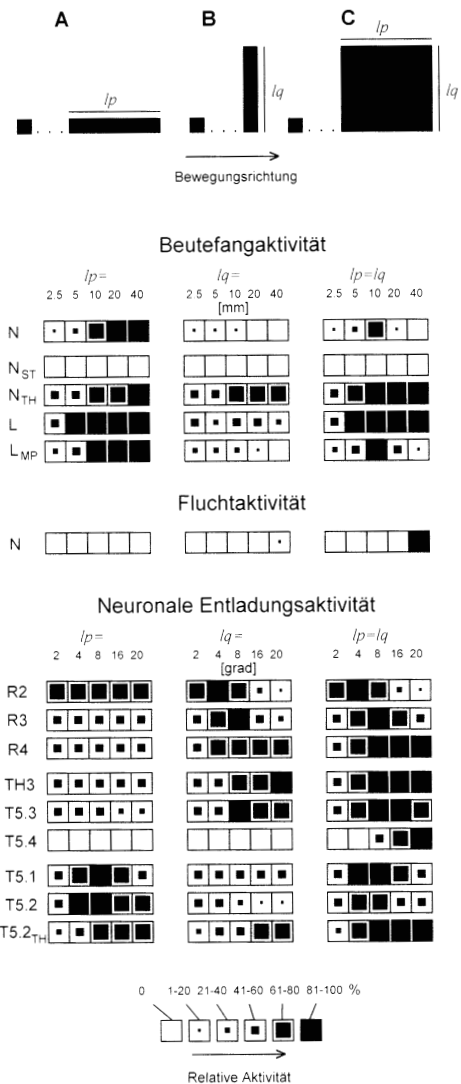


Abb. 3.10 Einfluß unterschiedlich langer Längsstreifen (A), Querstreifen (B) und Quadrate (C) auf die Beutefangaktivität und die Fluchtaktivität von Kröten sowie auf die mittlere neuronale Entladungsaktivität von retinalen Ganglienzellen (R-Typ), Tectum-Neuronen (T-Typ) und prätectalen Thalamus-Neuronen (TH-Typ); vgl. auch Abb. 3.6. N: Normaltiere; NST: Striatum-defekte Tiere; NTH: Prätectum-defekte Tiere; L: Kröten, die gelernt haben, große Objekte in ihr Beuteschema einzubeziehen; LMP: Der Lerneffekt verschwindet nach Läsionen des ventromedialen Pallium; T5.2TH: Antwortcharakteristik von T5.2-Neuronen nach Prätectum-Läsionen. Die Streifenbreite betrug in den Verhaltensexperimenten 2,5 mm. Die Bewegungsgeschwindigkeit war in jeder Versuchsserie konstant. (Nach Ewert 1987, 1997; Ewert et al. 1994; Finkstädt 1989; vgl. auch Schürg-Pfeiffer et al. 1993)

Die retinalen Informationen werden von TH[alamus-Prätectum]-Neuronen und T[ectum]-Neuronen weiterverarbeitet. TH3-Neurone sprechen vor allem auf große bewegte quadratische Flächen an (vgl. Abb. 3.10C). Im «Streifen-Test» antworten sie auf Änderungen von *lq* stärker (Abb. 3.10B) als auf Änderungen von *lp* (Abb. 3.10A). T5.1-Neurone reagieren dagegen auf Änderungen von *lp* empfindlicher. Für die Analyse der Merkmale *lp* und *lq* stehen also im Krötenhirn Filter zur Verfügung. Darüber hinaus gibt es Neuronentypen, die das Verhältnis der Merkmale *lp* : *lq* unterschiedlich wichten (vgl. Abb. 3.10A,B). T5.2-Neurone differenzieren zwischen *lp* und *lq*; sie sind beuteselektiv. T5.4-Neurone antworten vor allem auf allseitig große, feindähnliche Objekte (Abb. 3.10C).

Beuteselektive T5.2-Neurone bzw. feindempfindliche T5.4-Neurone sind in Neuronennetzwerken integriert. Durch bestimmte subtraktive bzw. additive Interaktionen der Merkmalsfilter (T5.1- und TH3-Neurone) lassen sich die Merkmale *lp* und *lq* entsprechend binden (vgl. Abb. 3.12). T5.2- und T5.4-Neurone detektieren nicht ein spezifisches Merkmal, sondern codieren Merkmalsbeziehungen. Sie erfüllen ihre Funktionen nicht als Einzelzelle, sondern jeweils als Ensemble. Folglich handelt es sich bei ihnen um keine Detektor- oder Kommandoneurone (DN, KN) gemäß der Definition in Kapitel 3.3.

Es gibt im Tectum und Prätectum der Kröte zahlreiche andere Neuronentypen. Ein Typ reagiert zum Beispiel auf jeden Bewegungsreiz, der in irgendeinem Bereich des Gesichtsfeldes erscheint. Solche Bewegungsmelder verdanken ihre Charakteristik einer starken Vernetzung.

Selektivität durch neuronale Interaktion

Im Gegensatz zu T5.1- und T5.2-Neuronen reagieren die prätectalen TH3-Neurone empfindlich auf Querstreifen und große Quadrate, die auf Kröten bedrohlich wirken (vgl. Abb. 3.7). TH3-Neurone könnten daher, im Netzwerk integriert, zur Vorsicht mahnen. Verschiedene neurophysiologische Untersuchungstechniken zeigen, daß TH3-Neurone ihre Axone in das gleichseitige Tectum entsenden und dort durch Hemmung verschiedene Funktionen ausüben (Abb. 3.8A):

- Kontrolle der von der Retina zum Tectum übermittelten Informationen
- Begrenzung der sich im Tectum ausbreitenden Erregung
- Selektivität der Unterscheidung zwischen Beute und Nichtbeute
- Objekt-Größenkonstanz
- Unterscheidung zwischen Objekt und Hintergrund
- Unterscheidung zwischen Bewegung und selbst-induzierter Bewegung

Ausschaltung des Prätectum führt zum Verlust dieser Eigenschaften und zur Enthemmung des Beutefangs auf alles, was sich bewegt (vgl. Abb. 3.10A-C, *N* und *N_{TH}*). Auch T5.2-Neurone verlieren nach Prätectum-Läsionen ihre beuteselektiven Eigenschaften (vgl. Abb. 3.10A-C, *T5.2* und *T5.2_{TH}*).

Die vom Prätectum zum Tectum führende Hemmung wird unter anderem durch *Neuropeptid Y* als Neurotransmitter/Modulator und den zugeordneten *Y2-Rezeptor* vermittelt. Die Vielfalt präecto-tectaler Einflüsse läßt verschiedene Verknüpfungen und Neurotransmitter vermuten.

Starthilfe

Wer aber kontrolliert den hemmenden Einfluß, den das Prätectum auf das Tectum ausübt? Das Striatum des Telencephalon wirkt auf das Prätectum offenbar dämpfend und damit auf die tectalen Antworten regulierend. Was bedeutet das? Zur Sicherung des Verhaltens überwiegt zunächst die vom Prätectum (TH) zum Tectum (T) ziehende Hemmung (vgl. Abb. 3.8A). Die Kröte verhält sich auf diese Weise vorsichtig und reagiert nicht sofort auf alles, was sich bewegt. Taucht Beute auf, zögert sie. Für den Beutefang wird das Striatum (ST) aktiviert, das Prätectum daraufhin vom Striatum gedämpft und die Hemmwirkung des Prätectum entsprechend gelöst. Gäbe es die enthemmende Starthilfe des Striatum nicht, würde die präecto-tectale Hemmung überwiegen. Nach Ausschaltung des Striatum ignoriert die Kröte jede Beute (vgl. Abb. 3.10A-C, *N_{ST}*).

Die vom Striatum zum Prätectum führende Dämpfung wird vermutlich durch das endogene Opiat *Enkephalin* als Neuromodulator vermittelt.

Das Starten von Reaktionen mittels *Enthemmung* (Hemmung einer Hemmung) scheint bei

Wirbellosen und Wirbeltieren weit verbreitet zu sein. Möglicherweise handelt es sich dabei um ein wirksames evolutionär konserviertes Funktionsprinzip (vgl. auch Abb. 6.15).

Aufmerksamkeit

Sind beuteselektive T5.2-Neurone immer aktiv, wenn die Kröte ein Beuteobjekt sieht? Dieser Frage wurde mit Hilfe einer Miniaturableit-Technik nachgegangen, die es erlaubte, während des Beutefangs neuronale Antworten abzuleiten. War die Kröte aufmerksam und beutemotiviert, ging beim Anblick eines Beuteobjekts starke Entladungsaktivität der Beutefangreaktion voraus. Es gab aber auch Phasen, in denen die Kröte offenbar unaufmerksam war, denn das zuvor gezeigte Beuteobjekt wurde weder vom Neuron noch von ihr im Verhalten beantwortet. Vermutlich hängt die Aktivierbarkeit der beuteempfindlichen Neurone auch vom «sensorischen Interesse» des Krötenhirns ab.

Einflüsse durch Lernen

Kröten sind lernfähig. Erhält die Kröte täglich einen Mehlwurm als Futter aus der Hand des Experimentators, dann verliert sie die anfängliche Furcht vor der Hand, assoziiert sie mit Beute und schnappt schließlich nach ihr, auch ohne Wurm. Durch den Lernprozeß wurde also die Beutekategorie erweitert (vgl. Abb. 3.10A–C, *N* und *L*).

Worauf könnte das beruhen? Hierbei spielt das hippocampale ventromediale Pallium des Telencephalon eine Rolle. Folgende Arbeitshypothese ist denkbar (vgl. Abb. 3.8B). Während der Handfütterung treffen Informationen über Beute (unkonditionierter Reiz) und Hand (konditionierbarer Reiz) im hippocampalen Pallium (MP) gleichzeitig zusammen. Dort werden bestimmte Neurone durch assoziative Langzeitpotenzierung sensitiviert (vgl. Kap. 7.3 und 7.4). Sie reagieren dann empfindlich auf großflächige bewegte Objekte – wie die Hand – und verändern über zwischengeschaltete Thalamusneurone (A) und Prätectumneurone (TH) die Filtereigenschaften des Tectum (T). Wird das hippocampale Pallium ausgeschaltet, dann sind die Lerneinflüsse unwirksam, und die Kröte greift

wieder auf ihr angeborenes Beuteerkennungssystem zurück (vgl. Abb. 3.10A–C, *N* und *L_{MP}*).

Kröten können sich auch vorübergehend abgewöhnen, auf denselben immer wiederkehrenden Beutereiz zu antworten. Sie reagieren jedoch sofort wieder mit Beutefang, wenn einzelne Merkmale der Beute verändert werden. Das Beuteobjekt ist für sie dann wieder neu. Kröten besitzen demnach die Fähigkeit, Informationen über Beutemerkmale zu speichern und sich daran gegebenenfalls zu erinnern. Auch hier spielt das hippocampale Pallium eine wichtige Rolle. Es will scheinen, daß bei Amphibien

- angeborene Erkennungs- und Reaktionssysteme an ein intaktes Striatum, Prätectum, Tectum und Tegmentum gebunden sind
- individuelle Erfahrungen ein intaktes hippocampales Pallium voraussetzen

Im Neuronennetzwerk integriert registriert das hippocampale Pallium den Bekanntheitsgrad eines Objekts und beeinflusst – vermittelnd zwischen *Gegenwart* und *Vergangenheit* – das Verhalten.

Auslösesysteme

Wie wird die Beutefangmotorik aktiviert? Unter einem motorischen Koordinationssystem (MKS) verstehen wir ein Neuronennetzwerk, das beim Eintreffen bestimmter Informationen die Muskulatur für die zugeordnete Verhaltensreaktion – zum Beispiel Schnappen – aktiviert. Woher stammen diese Informationen? Neurobiologische Methoden zeigen, daß unterschiedliche T- und TH-Neurone, die verschiedene Reizaspekte (Objektmerkmale, Ortsposition) erfassen, ihre Axone zu den MKS des Nachhirns (Medulla oblongata) entsenden. Die Axone der beuteselektiven T5.2 Neurone (Abb. 3.11A) verlaufen zum Beispiel in Bereichen, von denen aus die Zungenmuskulatur aktiviert wird. Dort steht also Beute-Information zur Verfügung. Für den Abgriff zusätzlicher Informationen (Ortsposition der Beute) bilden die stark verzweigten Dendriten der MKS-Neurone ein geeignetes Substrat (Abb. 3.11B).

Das Konzept der «sensomotorischen Codes» besagt, daß die Aktivierung eines MKS eine bestimmte Kombination von Eingängen (durch T- und TH-Typ-Neurone vermittelt) voraussetzt. Ein solches Ensemble kann aus verschiedenen

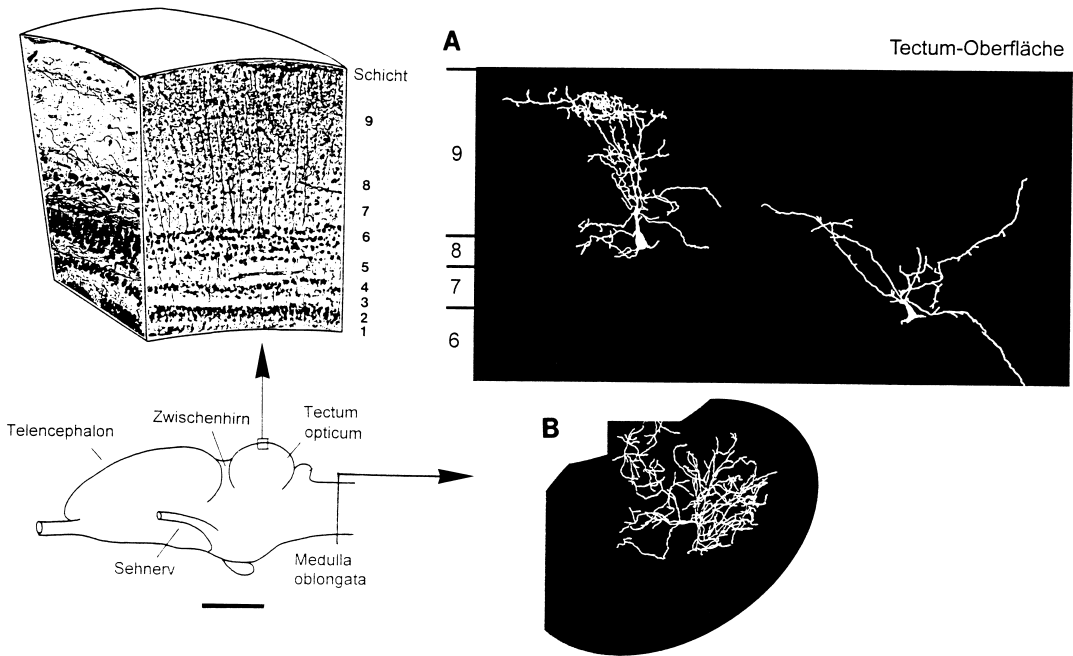


Abb. 3.11 A) Links unten: Amphibiengehirn in Seitenansicht; Skalierung: 1 mm. Rechts: Histologische Rekonstruktion eines intrazellulär angefärbten tectalen T5.1-Neurons (links) und eines beuteselektiven T5.2-Neurons (rechts) beim Frosch. 6–9: Schichten des Tectum opticum im Querschnitt (Ausschnitt). Das T5.1-Neuron integriert mit seinen Dendriten die Eingänge von retinalen R2- und R3-Neuronen. Das Axon des T5.2-Neurons konnte bis zu den motorischen Koordinationssystemen der Medulla oblongata verfolgt werden. **B)** Im medullären Nucleus des Trigemini, der für das Schnappen mitverantwortlich ist, befinden sich Neurone, die auf Beuteobjekte ansprechen. Ein intrazellulär gefärbtes Neuron ist hier in einem Halbquerschnitt der Medulla oblongata rekonstruiert worden. Die stark ausgeprägten Dendritenbäume sind dazu geeignet, verschiedene Eingänge zu integrieren. (Nach Matsumoto, Schwippert and Ewert 1986; Schwippert et al. 1990)

Komponenten (Neuronentypen) bestehen (Abb. 3.12B). Es bildet ein Kommando auslösendes System, kurz Auslösesystem. Dabei handelt es sich um das neurobiologische Korrelat eines Auslösemechanismus (AM). Nach diesem Konzept kann eine Komponente eines Ensembles in verschiedene Auslösesysteme integriert sein. Auch können verschiedene Auslösesysteme dasselbe MKS aktivieren. Zum Beispiel wird Beuteschnappen bei einem blinden Frosch durch ein Auslösesystem aktiviert, das taktile – anstelle von visuellen – Auslösekomponenten enthält. Es sei ausdrücklich betont, daß weitere, hier nicht berücksichtigte Hirnstrukturen am Filtern und Assoziieren von Signalen sowie Starten und Auslösen von Verhaltensmustern beteiligt sind.

Auslösesysteme und zugeordnete MKS erhalten auch Eingänge aus den Motivationssystemen. Hierdurch werden Verhaltenshierarchien bestimmt. Im Frühjahr, während der Paarungszeit, steht die Zuwendung zum Partner im Vordergrund des Interesses. Beute oder Feinde sind nachrangig. Vielleicht werden zu dieser Zeit beute- und feindempfindliche Neurone durch hormonelle Einflüsse gehemmt (Abb. 3.12B). Zur Jagdzeit läßt die Wirkung der Sexualhormone nach und Faktoren wie Hunger, Sättigung und Tageszeit bestimmen die Beutefangmotivation. Allerdings dominiert Flucht stets den Beutefang, das heißt, die Kröte unterbricht ihren Beutefang sofort, wenn ein Feind auftaucht.

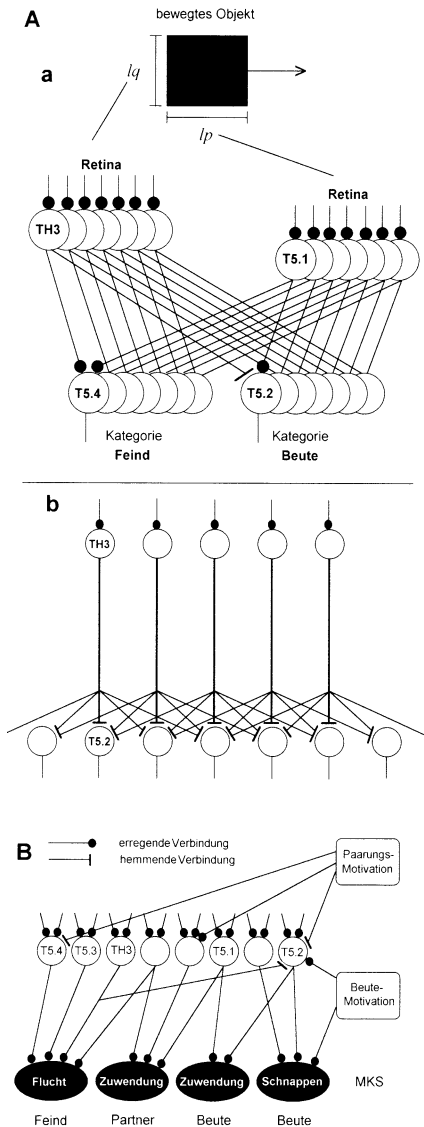


Abb. 3.12 Aa) Konzept der Merkmalsbindung (l_p , l_q) durch additive bzw. subtraktive Interaktionen neuraler Merkmalsfilter (T5.1, TH3) für die Kategoriebildung Feind bzw. Beute. Es ist denkbar, daß auch T5.1-Neurone hemmende prätektale TH3-Einflüsse erhalten. Die Teilabbildung (b) berücksichtigt die Möglichkeit, daß sich die vom Prätektum (TH3) zum Tectum (T5.2) ziehenden Fasern über Axonverzweigungen auffächern [retinale Eingänge in T5.2-Neuronen sind aus Gründen der Übersicht nicht eingezeichnet]. Dies erklärt den Befund, daß sich das enthemmte Beutefangverhalten der Kröte nach kleinen Prätektum-Läsionen wieder rasch normalisiert (Nach Ewert et al. 1983). B) Konzept der Kommando auslösenden Systeme; MKS, motorische Koordinationssysteme. Nach Ewert (1980, 1997)

Modifikation von Verhaltensstrategien

Amphibien zeigen beim Beutefang unterschiedliche Strategien. Erdkröten *Bufo bufo* sind typische Jäger, die sich an die Beute anpirschen und sie verfolgen. Wasserfrösche *Rana esculenta* gehören zu den Wartetieren, die unbeweglich am Uferrand verharren. Die jagende Erdkröte verbessert die Fangquote auf Kosten ihrer Deckung gegenüber Feinden. Der im sicheren Versteck wartende Wasserfrosch ist darauf angewiesen, das zu fangen, was an Freßbarem vor ihm auftaucht und schnappt per Zungenschlag nach allem, was sich bewegt, soweit es in seine Schnauze paßt. Erdkröten bevorzugen dagegen Beute auch nach figürlichen Aspekten (Abb. 3.7).

Man hat bei Erdkröten herausgefunden, daß ihre Verhaltensstrategien unter der Wirkung des Neuromodulators Apomorphin dosisabhängig ineinander übergehen können. Apomorphin ist ein Dopamin-Agonist, der sich vor allem an D_2 -, aber auch an D_1 -Rezeptoren bindet. Nach systemischer Verabreichung von Apomorphin läßt die Jagdaktivität der Kröte deutlich nach: Sie geht in Warteposition, steigert ihre Schnappfrequenz, sobald Beute auftaucht, und wird weniger selektiv bei der Beutewahl. (Mit Hilfe des Dopamin-Antagonisten Haloperidol läßt sich dieses Syndrom rückgängig machen).

Tabelle 3.1: Einfluß von Apomorphin, APO, auf den Energiestoffwechsel gemessen am Glukosegebrauch mit Hilfe der ^{14}C -2DG-Technik in verschiedenen Hirnstrukturen der Erdkröte: R, Retina; TO, Tectum opticum; TH, prätektaler Thalamus; ST, ventrales Striatum; MP, ventromediales hippocampales Pallium; AC, Nucleus accumbens im Bereich ventral des lateralen Septum; HY, Nucleus hypoglossus; vgl. auch Abb. 3.8 und Farbtafel VI, S. 45. (Die relativen Angaben beruhen auf quantitativen Messungen von Glasgow und Ewert 1998)

Hirn-Struktur	Jagdstrategie ohne APO	Wartestrategie mit APO
R	++	+++
TO	++	(+)
TH	(+)	+++
ST	++	-
MP	(+)	++
AC	(+)	++
HY	+	++

Was bedeutet das? Unter dem Einfluß von Neuromodulatoren können in verschiedenen Strukturen desselben Neuronennetzwerks Aktivitäten neu justiert werden, die eine Änderung der Verhaltensstrategie bewirken. Darüber informiert die Tabelle 3.1. Hier wurde der lokale Glukosegebrauch des Krötenhirns mit Hilfe der ^{14}C -2DG-Technik an beutefangenden Tieren ohne Apomorphin sowie nach Verabreichung von Apomorphin autoradiographisch gemessen (s. Farbtafel VI, S. 45). Jagd- und Wartestrategien sind verschiedene neurale Aktivitätsmuster zugeordnet: Unter dem Einfluß von Apomorphin wird das Striatum (ST) gehemmt und damit die lokomotorische Fangkomponente reduziert. Gleichzeitig wird die vom Prätectum (TH) zum Tectum (TO) ziehende Hemmung verstärkt; die dadurch verminderte tectale Aktivität dämpft das Beutefangwendesystem, sie reicht jedoch aus, das durch den limbischen Anteil (MP, AC) sensitivierte Schnappsystem (HY) entsprechend stark zu aktivieren.

Wie für andere Vertebraten nachgewiesen, wird an diesem Beispiel deutlich, daß Dopamin in verschiedene Funktionsbereiche gleichzeitig modulatorisch eingreifen kann: Sensorik (R, TH, TO), Motorik (ST) und Motivation (MP, AC). Auch bei Vögeln und Säugern wird orales Verhalten unter dem Einfluß von Apomorphin verstärkt. Tauben zeigen außergewöhnlich hohe Pickfrequenzen, während Ratten ständig nagen oder schnüffeln. Im Nucleus accumbens der Säuger ist neuronale Aktivität zudem mit Situationen verknüpft, die Belohnung versprechen (vgl. Kap. 5.1).

3.5 Wahrnehmung im Sehsystem der Primaten

Optische Täuschung als «sichtbare» Informationsverarbeitung

Beim Betrachten des Gittermusters der Abbildung 3.13 nehmen wir in den weißen Kreuzungspunkten unruhige Schatten wahr. Diese Täuschung ist in zweifacher Hinsicht interessant. Sie zeigt nämlich, daß visuelle Wahrnehmung von den Systemeigenschaften des Sehsystems abhängig ist. Darüber hinaus ergeben sich Hinweise auf die Systemeigenschaften.

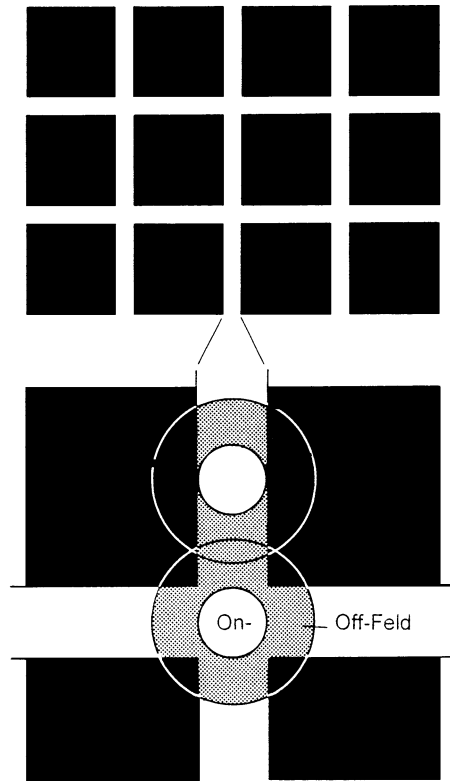


Abb. 3.13 Herrmannsche Gittertäuschung. Unten: Zuordnung der rezeptiven Felder von On-Zentrum-Neuronen zu den Kontrastkanten

Retinale On- und Off-Zentrum-Neurone

Die optische Täuschung hängt mit den Eigenschaften der retinalen Ganglienzellen zusammen, die bei Säugern etwas anders funktionieren als bei den Amphibien. Die Mehrheit dieser Zellen reagiert nicht auf bewegte Reize, sondern auf Belichtung bzw. Verdunklung. Sie besitzen ein etwa kreisrundes zentrales rezeptives Feld, das von einem peripheren rezeptiven Feld umgeben wird und zeigen schwache Dauerentladungen (Abb. 3.14). Wird bei einem On-Zentrum-Neuron das Feldzentrum belichtet (on), dann steigt die Entladungsrates, wird es verdunkelt (off), sinkt sie. Die Feldperipherie verhält sich umgekehrt: Verdunklung erhöht die Entladungsrates, Belichtung senkt sie. Die Erregung der Ganglienzelle ist also vom Hell-/Dunkel-Kontrast abhängig: Sie ist am stärksten,

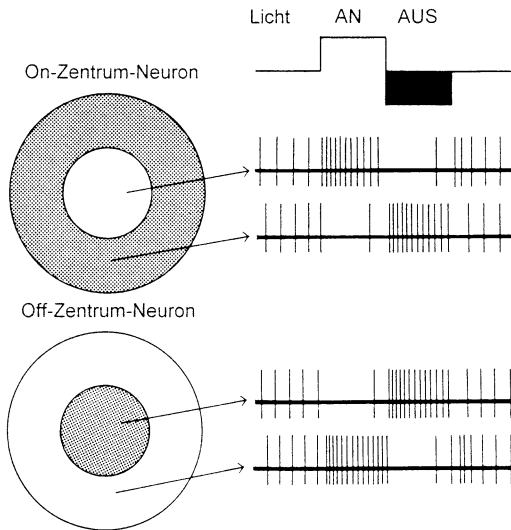


Abb. 3.14 Aufsicht auf die Rezeptiven Felder eines On-Zentrum-Neurons und eines Off-Zentrum-Neurons. Dargestellt sind jeweils die Antworten auf Belichtung (AN) oder Verdunklung (AUS) des kreisrunden Feldzentrums oder der ringförmigen Feldperipherie

wenn das on-Feldzentrum belichtet und die off-Feldperipherie gleichzeitig verdunkelt wird.

Off-Zentrum-Neurone zeigen entgegengesetztes Antwortverhalten (Abb. 3.14). Verdunklung des off-Zentrums erhöht die neuronale Aktivität, Belichtung senkt sie. Belichtung der on-Peripherie erhöht die Aktivität, Verdunklung senkt sie.

Wie lassen sich die dunklen Schatten in Abbildung 3.13 erklären? Beide Neuronentypen vergleichen die Helligkeit im Feldzentrum mit der Helligkeit in ihrer Feldperipherie. So ist die Aktivität der **On-Zentrum-Neurone** vom Grad der Ausleuchtung des Feldzentrums *und* dem Grad gleichzeitiger Verdunklung der Feldperipherie abhängig. Das bedeutet, daß dieser mittlere Hell/Dunkel-Kontrast für Neurone, deren rezeptive Felder in den Kreuzungspunkten des Musters liegen, schwächer ist als bei rezeptiven Feldern im Bereich der weißen Streifen (vgl. Abb. 3.13, unten). Folglich sind die **On-Zentrum-Neurone** in den Kreuzungspunkten schwächer aktiviert, als im Bereich der weißen Streifen. Dementsprechend erscheinen die Kreuzungspunkte gegenüber den Streifen dunkler. Der Effekt ist beim extrafovealen Sehen stärker ausgeprägt als beim fovealen Fixieren, denn in der

peripheren Retina sind die Sehinkel der rezeptiven Felder größer als in der fovealen (dem Bereich des schärfsten Sehens). Das Phänomen ist daher auch vom Abstand zwischen Betrachter und Muster abhängig. Augenbewegungen, die die Fixationspunkte ständig wechseln, erklären die unruhige Schattenwirkung.

Laterale Inhibition

Die rezeptiven Felder benachbarter Ganglienzellen überlappen sich, so daß eine Sehzelle im Feldzentrum der einen Ganglienzelle und in der Feldperipherie der anderen liegen kann (Abb. 3.15 oben). Benachbarte rezeptorische Bahnen sind untereinander durch hemmende Ver-

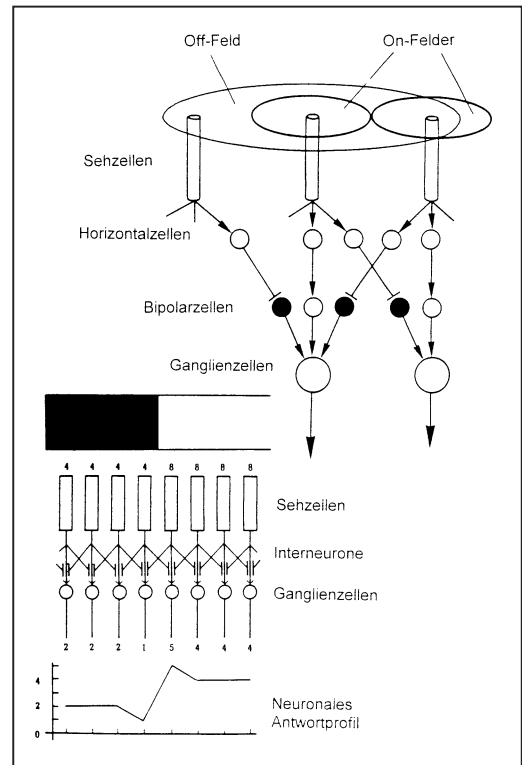


Abb. 3.15 Laterale Inhibition im visuellen System. Oben: Möglichkeit der Verschaltung für benachbarte retinale Ganglienzellen. Nur wenige Verbindungen werden hier dargestellt. Amakrine Zellen und Horizontalzellen (nicht eingezeichnet) tragen zur Verschaltung bei. Pfeile kennzeichnen erregende Synapsen und Linien mit Querstrich hemmende Synapsen. Unten links: Neuronales Antwortprofil auf eine Kontrastgrenze

bindungen über Interneurone gekoppelt. Wir sprechen von *lateraler Inhibition*, deren Schaltprinzip in Abbildung 3.15 (unten) grob schematisch veranschaulicht wird. Mit Hilfe dieses Prinzips können Kontrastgrenzen in der Wahrnehmung verstärkt werden. Das läßt sich an einem Zahlenbeispiel erläutern. Einer Kontrastgrenze sei folgende Erregungsverteilung in rezeptorischen Bahnen zugeordnet, wobei 4 für dunkel und 8 für hell steht:

4|4|4|4|4|8|8|8|8|8

Jede Bahn möge jetzt von der seitlich benachbarten 25 Prozent ihrer eigenen Erregung subtrahieren. Dann resultiert folgendes Erregungsmuster:

2|2|2|2|1|5|4|4|4|4

Was kann man daraus schließen? Durch die laterale Inhibition wird zwar das Erregungsniveau im Ganzen gesenkt, der Kontrast jedoch relativ stark überhöht, nämlich 1:5 gegenüber 1:2.

Laterale Inhibition dient der Kontrast-Veranschärfung und erhöht die räumliche Auflösung. Sie ist auch in verschiedenen anderen sensorischen Systemen (Tastsinn, Hörsinn) ausgebildet und wird überdies als Arbeitsprinzip vermutlich im ZNS für diverse Funktionen genutzt. Es wurde erstmals von Hartline und Ratliff im Komplexauge des Pfeilschwanzkrebss *Limulus* entdeckt.

Farbkontrastempfindliche Ganglienzellen

Unter den retinalen *On*- und *Off*-Zentrum Neuronen gibt es zwei Gruppen. Die Vertreter der *magnozellulären* Gruppe sind großzellig, antworten auf Lichtreizung phasisch, das heißt mit kurzer Entladungssalve, haben relativ hohe Leitungsgeschwindigkeit und übertragen keine Farbinformation. Die Vertreter der *parvozellulären* Gruppe sind kleinzellig, antworten auf Lichtreizung tonisch, das heißt anhaltend, haben geringere Leitungsgeschwindigkeit und übertragen Farbinformation.

Farbkontrastempfindliche Ganglienzellen zeigen Gelb (Zentrum) / Blau (Peripherie)-Antagonismus oder Rot (Zentrum) / Grün(Peripherie)-Antagonismus. Weiterhin gibt es *On/Off*-Ganglienzellen, die bewegungsempfindlich sind, also

vorzugsweise auf bewegte Kontrastgrenzen antworten wie die retinalen Ganglienzellen der Kröte.

Wir halten fest, daß in der Retina der Wirbeltiere visuelle Informationen unter verschiedenen Aspekten (Winkelgröße, Kontrast, Bewegung, Farbe) vorverarbeitet werden.

Verbindungen vom Auge zum Gehirn

Säuger besitzen im Gegensatz zu den Amphibien eine teilweise Sehnervkreuzung (Abb. 3.16). Aus dem Bereich der nasalen Retina kreuzen die Sehnervfasern (Axone retinaler Ganglienzellen) zur gegenüberliegenden Hirnhälfte, während die aus der temporalen Retina zur gleichseitigen Hirnhälfte ziehen. Sie endigen

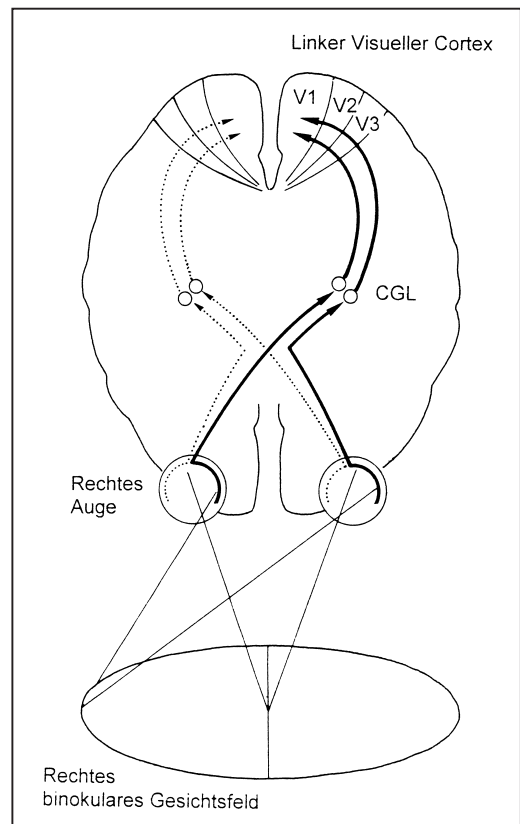


Abb. 3.16 Vertretung des rechten binokularen Gesichtsfeldes im linken Corpus geniculatum laterale (CGL) und im linken Visuellen Cortex (Areale V1, V2, V3 bzw. 17, 18, 19 nach Brodmann)

dort in verschiedenen Hirnstrukturen, die denen des Krötenhirns anatomisch zum Teil homolog sind:

In den *Colliculi superiores* des Mittelhirns (homolog dem Tectum opticum) wird die Retina topographisch abgebildet. Die Colliculi steuern Augen- und Kopfbewegungen für die Blickmotorik. Mit schnellen, ruckartigen Augenbewegungen (Sakkaden) wenden wir den Blick Objekten zu. Wir nehmen ein Objekt wahr während der 400 ms dauernden Fixationspausen zwischen den Sakkaden. Mikrosakkaden wirken der Lokaladaptation entgegen. Diese feinschlägigen Augenrücke sorgen also dafür, daß das stationäre Netzhautbild nicht verblaßt.

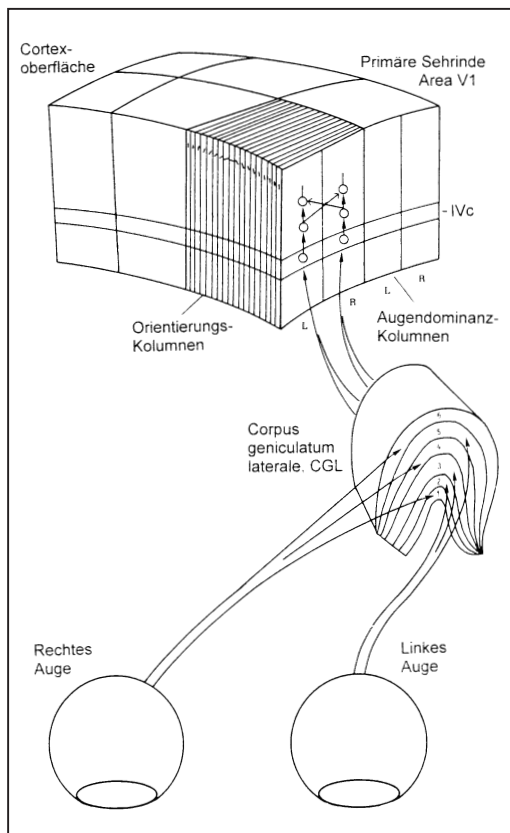


Abb. 3.17 Zusammenhang zwischen beiden Augen, den Schichten des Corpus geniculatum laterale, Augendominanz-Kolumnen und Orientierungskolumnen. Die unterschiedlich geneigten Strichsymbole in den Orientierungskolumnen geben die Orientierungspräferenz der Neurone an. Vgl. auch Abb. 2.16 und Farbtafel II. (Adaptiert nach Hubel and Wiesel 1977)

Während der Sakkaden ist die Wahrnehmung unterdrückt. Sakkadische Augenbewegungen gibt es bei Kröten in dieser Weise nicht. Im Gegensatz zum Menschen kann die Kröte Objekte in jedem Bereich ihres großen Gesichtsfeldes erkennen. Das Kröten-Tectum steuert nicht die Augenbewegungen, sondern die Kopf/Körper-Wendebewegungen.

Der *Nucleus des akzessorischen optischen Systems* (AOS) erhält Eingänge von den bewegungsempfindlichen retinalen *On/Off*-Neuronen. Ähnlich wie bei Amphibien steuert er den horizontalen optokinetischen Nystagmus. Hierbei handelt es sich um feinschlägige Augenfolgebewegungen, mit denen jeweils eine konstante Beziehung zwischen Auge und bewegter Umgebung hergestellt wird. Dies sichert die Raumkonstanz bei der visuellen Wahrnehmung. Experimentell kann optokinetischer Nystagmus durch großflächige, vertikal gestreifte oder grob strukturierte Muster ausgelöst werden, die das Gesichtsfeld eines Auges in nasaler Richtung durchqueren. Das entspricht Abbildverschiebungen auf der Retina in naso-temporaler Richtung (von der Nase in Richtung Schläfe). Neurone des AOS antworten richtungsspezifisch auf solche Reize.

Die *Area praetectalis* dient bei Säugern unter anderem der Regelung der Pupillenweite.

Der *Nucleus suprachiasmaticus* des Zwischenhirns liegt wie bei den Amphibien über dem Chiasma opticum. Er spielt beim Wach/Schlaf-Rhythmus und bei motorischen Aktivitätszyklen eine Rolle (vgl. Kap. 5.7). Seine Neurone antworten auf Helligkeitsänderungen.

Das *Corpus geniculatum laterale* (CGL) hat bei Säugern eine besondere Bedeutung. Es verbindet die Retina mit dem visuellen Cortex (Sehrinde). Dabei wird das rechte binokulare Gesichtsfeld in der linken Sehrinde und das linke binokulare Gesichtsfeld in der rechten Sehrinde abgebildet. In den Projektionen von der Retina zum CGL und vom CGL zur Sehrinde wird jeweils der foveale Bereich des schärfsten Sehens überproportional vergrößert.

Das CGL besteht aus sechs übereinanderliegenden Schichten (Abb. 3.17). Die Schichten 1, 4 und 6 erhalten Informationen von den kreuzenden Sehnervfasern, die Schichten 2, 3 und 5 dagegen von den ungekreuzten. Diese

komplizierten Zuordnungen hat man mit Hilfe der Prolin-Technik herausgefunden, eine Methode, die den Transport der radioaktiv markierten Aminosäure Prolin in den Axonen der retinalen Ganglienzellen verfolgen läßt. Die Zuordnungen traten im autoradiographischen Bild hervor.

Im CGL gibt es magnozelluläre und parvozelluläre Schichten. Sie erhalten ihre Eingänge von den zugeordneten retinalen Ganglienzellen. Entsprechend verhält sich auch die Antwortcharakteristik der CGL-Neurone.

Aus den CGL-Schichten wird die visuelle Information in den visuellen Cortex (Sehrinde) eingespeist. Sie wird dort in den primären (V1), sekundären und tertiären Feldern bzw. Arealen (V2, V3, V4, V5) unter verschiedenen Aspekten weiter verarbeitet. In der primären Sehrinde (Areal V1) gibt es vier verschiedene Ordnungsprinzipien für parallele Informationsverarbeitung bezüglich

- monokularen Eingängen (Augendominanz-Kolumnen)
- Binokularität (Grenzen zwischen den Augendominanz-Kolumnen)
- Kantenorientierungs-Detektion (Orientierungskolumnen)
- Farbinformation (sog. Blobs)

Darauf wird in den folgenden Abschnitten näher eingegangen.

Augendominanz-Kolumnen

Abbildung 3.18A zeigt einen Gewebesektor aus der etwa 2 mm dicken primären Sehrinde, des Areals V1. Sie besteht aus streifenförmigen Schichten I-VI, daher der Name Area striata oder striärer visueller Cortex. Schicht IV ist bei Primaten besonders dick und gliedert sich in die Unterschichten IVa-c. Hiervon erhält die Schicht IVc optische Eingänge, abwechselnd getrennt für jedes Auge, vermittelt durch Axone der CGL-Neurone. Auch diese Zuordnungen zeigten sich mit Hilfe der Prolin-Technik: Wird radioaktives Prolin in einem Sehnerven transportiert (transneuronal via CGL), dann alternieren im autoradiographischen Bild der corticalen Schicht IVc schwarze radioaktive Bereiche und helle Bereiche ohne Radioaktivität (Abb. 3.18B). In der Schicht IV wechseln also Bereiche (Kolumnen)

ab, deren Neurone von dem einen oder anderen Auge erregt werden. In Aufsicht zeigt diese alternierende Augendominanz ein Bändermuster, das einem Fingerabdruck gleicht (Abb. 3.18C). In den Grenzbereichen zwischen den benachbarten *Augendominanz-Kolumnen* (des linken und des rechten Auges) befinden sich *binokular erregbare Neurone*.

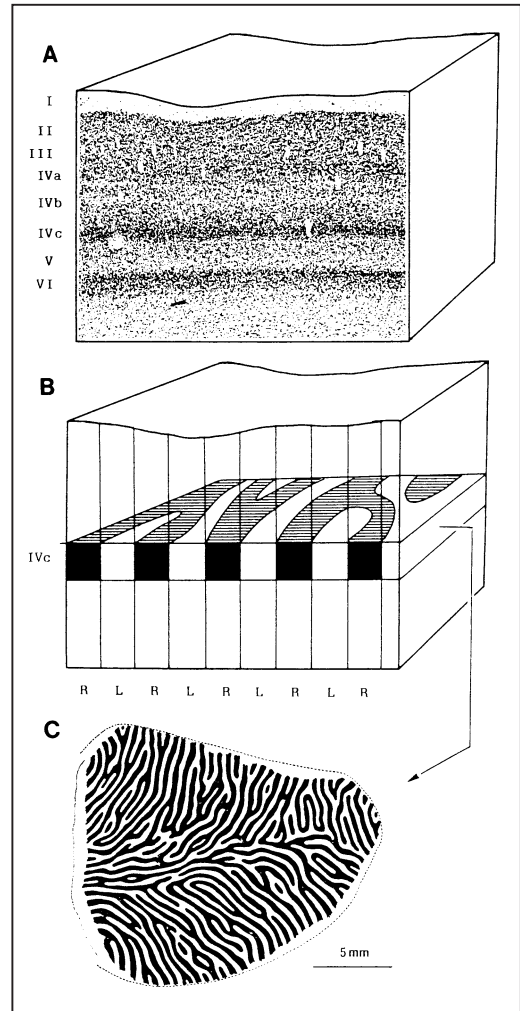


Abb. 3.18 A) Gewebesektor aus der primären Sehrinde V1 eines Affen (vgl. auch Abb. 2.15). B) Nach Markierung des rechten Sehnervs mit radioaktivem Prolin zeigen Schnitte durch die Schicht IVc ein der Augendominanz entsprechendes abwechselndes Muster von Radioaktivität. C) Rekonstruktion der Augendominanzfelder in einem Horizontalschnitt der Schicht IVc. (Adaptiert nach Hubel and Wiesel 1977)

Orientierungs-Kolumnen

Die Schicht *IVc* besitzt überwiegend konzentrisch organisierte *On*- und *Off*-Zentrum-Neurone, die im Prinzip ähnlich reagieren wie die entsprechenden retinalen Ganglienzellen. Demgegenüber antworten die Neurone der Schichten *I–III* und *V–VI* auf Kontrastgrenzen bestimmter Orientierung (Abb. 3.17). Die Eigenschaft dieser *Kantenorientierungs-Detektoren* beruht auf der Anordnung ihrer asymmetrischen rezeptiven Felder, bei denen ein langgestrecktes on-Feld an ein entsprechendes off-Feld grenzt (Abb. 3.19). Das Neuron ist maximal erregt, wenn die

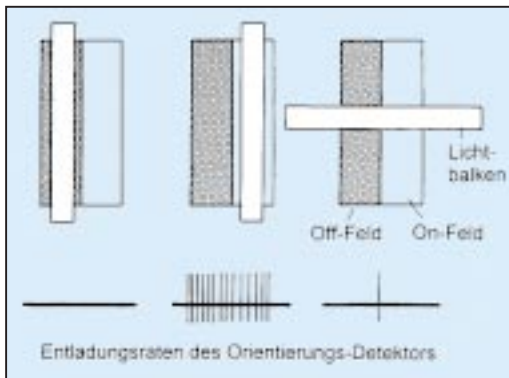


Abb. 3.19 Aufsicht auf das rezeptive Feld eines Kantenorientierungs-Detektors und dessen Antworten auf einen unterschiedlich orientierten Lichtbalken. (Adaptiert nach Hubel and Wiesel 1968)

Orientierung einer Kontrastgrenze mit der Orientierung dieser Feldgrenze übereinstimmt. Detektoren mit gleicher Orientierungs-Bevorzugung sind übereinander in einer Kolumne angeordnet. Solche Detektoren, deren Bevorzugung sich um knapp 20° unterscheidet, sind in jeweils benachbarten *Orientierungs-Kolumnen* untergebracht. In jeder Augendominanz-Kolumne befinden sich demnach Orientierungs-Kolumnen, deren Detektoren alle Orientierungen von Kontrastgrenzen erfassen können (Abb. 3.17; vgl. Farbtabelle II, S. 37).

Die Cortex-Areale V1 und V2 enthalten auch Neurone, die bevorzugt oder ausschließlich auf subjektive, virtuelle Konturen (Abb. 3.20) antworten. Neurone mit derselben Orientierungspräferenz für solche *Scheinkonturen* sind zusammengefaßt zu Modulen (Funktionseinheiten), die

keine systematische Beziehung zu den Orientierungs-Detektoren aufweisen.

Blobs

Zwischen den Orientierungs-Kolumnen können vor allem in den Schichten *II* und *III* inselartige Bereiche auftreten, sogenannte blobs (*engl.* = Tropfen). Sie zeichnen sich durch hohe Stoffwechselaktivität aus, was an ihrem Reichtum an Cytochrom-C-Oxidase ablesbar ist. Neurone dieser Bereiche antworten meist *farbspezifisch* und sind empfindlich für Kantenorientierungen.

Kanten-Detektion

Die Antwortcharakteristik der Orientierungs-Detektoren wurde erstmals von Hubel und Wiesel (1962) mit Hilfe von Einzelzellaufzeichnungen elektrophysiologisch aufgeklärt und später mit Hilfe bildgebender Verfahren bestätigt (Farbtabelle II). Bei der ^{14}C -2DG-Technik wird der Erregungszustand der Neurone an deren Glukose-Verbrauch abgelesen (vgl. Kap. 1.2). Wenn man einem Affen radioaktiv markierte ^{14}C -2DG ver-

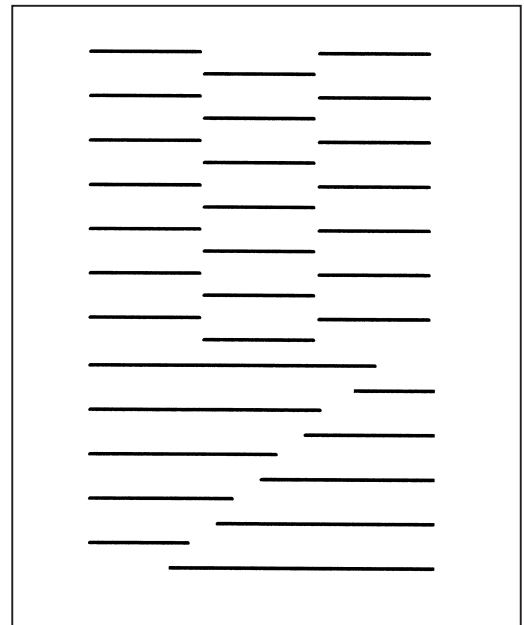


Abb. 3.20 Scheinkonturen

abreicht und vor ihm ein aus senkrechten Streifen bestehendes Muster hält, läßt sich später histologisch im autoradiographischen Bild prüfen, wo in der primären Sehrinde Orientierungs-Detektoren lokalisiert sind, die auf senkrecht orientierte Streifen reagiert haben.

Die relativ einfachen Orientierungs-Detektoren («*simple Zellen*») findet man in der Eintrittszone der optischen Eingänge der Schicht *IVc*. Der Anteil an «*komplexen Zellen*», die auf bewegte Kontrastkanten bestimmter Orientierung und Ausdehnung antworten, nimmt zu, je weiter die Neurone von dieser Schicht entfernt sind. Man findet sie auch im Areal *V2*. «*Hyperkomplexe Zellen*», die zum Beispiel auf zwei in einem bestimmten Winkel zulaufende Kanten maximal antworten, befinden sich im Areal *V3*.

Es ist denkbar, daß die Eigenschaften simpler Zellen durch konvergierende Ausgänge von *On-* bzw. *Off-Zentrum*-Neuronen bestimmt werden, deren receptive Felder längs einer geraden Linie im Gesichtsfeld angeordnet sind. Die Eigenschaften komplexer Zellen könnten dadurch zustande kommen, daß sie die Informationen von mehreren simplen Zellen in bestimmter Weise verarbeiten. Entsprechend könnten komplexe Zellen zu den Eigenschaften hyperkomplexer Zellen beitragen. Zwar bestehen topographische Verbindungen von Areal *V1* nach *V2* und wechselseitige Kontakte zwischen den Arealen *V2* und *V3*. Allerdings erhält *V3* auch direkte Eingänge vom CGL und *V1*, was auf zusätzliche *parallele Verarbeitungswege* hinweist.

3.6 Integrative visuelle Leistungen bei Primaten

Um sich in der visuellen Welt orientieren zu können, müssen vom Gehirn verschiedene Fragen beantwortet werden: *Was* ist das für ein Objekt, *wo* befindet es sich bzw. *wohin* bewegt es sich, *wozu* kann man es gebrauchen, *wie* soll ich reagieren? Im Areal *V1* werden bereits verschiedene Merkmale analysiert, wie Hell/Dunkel-Kontrast, Farbe und Bewegung für einäugiges und beidäugiges Sehen. Bei der Weiterverarbeitung hinsichtlich Rekognition (Wahrnehmen, Erkennen eines Objekts) und für Reaktion (Orten und Ergreifen dieses Objekts) herrscht Arbeitsteilung. Voraussetzung hierfür

ist ein Getrenntverlaufen (Parallelverarbeitung) und stellenweises Zusammenlaufen (Konvergenz) von Informationsverarbeitungsströmen («*processing streams*»).

Das «Was»-System

Die Beantwortung der Frage «Was ist das für ein Objekt?» nimmt ihren Ursprung im *parvozellulären*, von der Retina zum CGL und von dort zum *V1* ziehenden Neuronensystem. Die Informationen werden in nachgeschalteten Arealen der Sehrinde analysiert und anschließend im inferioren temporalen Cortex (ITC) unter bestimmten Identifikations-Aspekten weiterverarbeitet (Abb. 3.21).

Areal *V1* analysiert den Kontrast eines Objekts (Schicht *IVc*), dessen Form (Schichten *II*, *III*, *V* und *VI*) und Farbe (Blobs). Farbe und Form werden getrennt in alternierenden Schichten des Areal *V2* weiterverarbeitet. Beide Informationen laufen im Areal *V4* (Gyrus fusiformis) zusammen. Dort wird Farbinformation nach Konturen, Kontrasten und Farbtiefe ausgewertet. Hier findet auch eine Zuordnung zwischen Form und Farbe statt (Gurke: grün; Zitrone: gelb; Apfelsine: orange). Erfahrungen mit Objekten werden vermittelt durch die Verbindungen zum Gyrus angularis. Verbindungen zum Limbischen System via Gyrus parahippocampalis verleihen einer Farbe eine emotionale Bedeutung (zum Beispiel die Signalfarbe Rot).

Die Attribute Form und Bewegung werden im Areal *V3* zusammengefügt. Dies bildet die Voraussetzung für das Erkennen von Konfigurationen (Gestalten), zum Beispiel aufgrund kohärenter Bewegung ihrer Komponenten (vgl. Abb. 3.4). Die kombinierten Informationen Form/Bewegung (aus Areal *V3*) und Form/Farbe (aus *V4*) werden dann zwecks Objekterkennung in die corticalen Assoziations- und Integrationsfelder des ITC eingespeist.

Im vorderen ITC gibt es kontinuierliche Karten für verwandte Merkmale, jeweils im Verlauf einer Region von 0,4 bis 1 mm. Hier sprechen Gruppen von Neuronen auf ähnliche Merkmale an. In kleinen Gewebestücken sind jeweils solche Neurone zusammengefaßt, die optimal auf bestimmte Merkmale und Gestaltkomponenten ansprechen, wie dreieckige, rautenförmige, sternförmige oder winkelförmig ge-

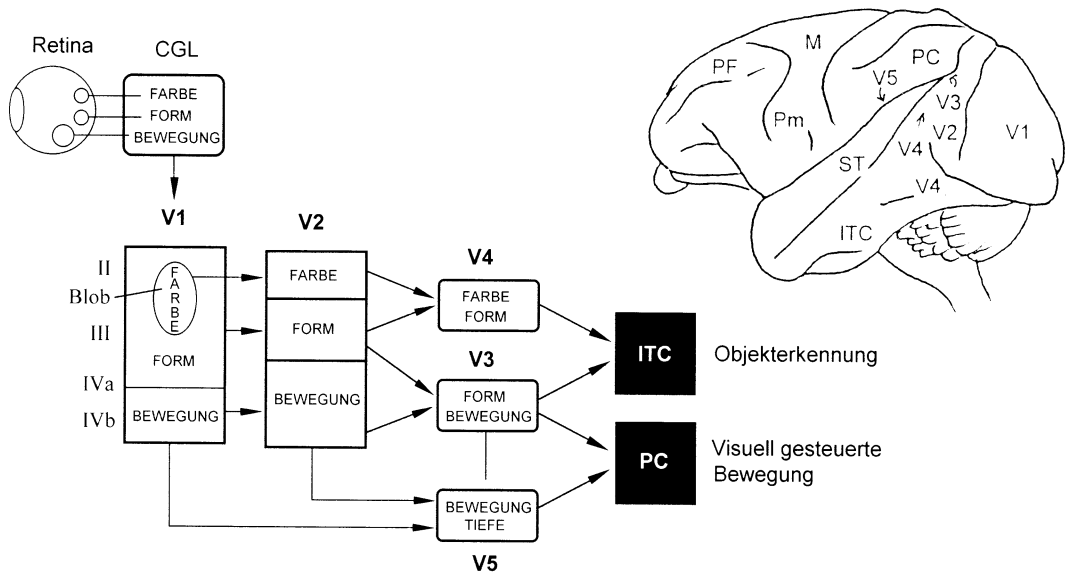


Abb. 3.21 Das «duale» Sehsystem für Objekterkennung und visuell gesteuerte Greifbewegung. Rechts oben: Gehirn eines Rhesusaffen. CGL, Corpus geniculatum laterale; ITC, inferiorer temporaler Cortex; M, motorischer Cortex; PC, posteriorer parietaler Cortex; PF, präfrontaler Cortex; Pm, prämotorischer Cortex; ST, superiorer temporaler Gyrus; V1-V5, visuelle corticale Areale. (Adaptiert nach Ungerleider und Mishkin 1979; Hubel und Livingstone 1987; Jeannerod et al. 1995)

gliederte Gebilde (Abb. 3.22). Darüber hinaus gibt es spezialisierte Bereiche für die Auswertung und Erkennung averbaler Signale, die für visuelle Kommunikation im Sozialverhalten (Mimik, Gestik) bedeutsam sind.

Neurone einiger Blöcke des ITC antworten auf komplexe Gestalten wie Hände oder handartige Elementarstrukturen (Abb. 3.22). Andere reagieren optimal auf Gesichter oder bestimmte Teilmerkmale wie {Augen+Nase+Mund} oder {Augen+Nase} oder nur {Augen}. Im ITC von Rhesusaffen wurden auch Antworten von Neuronen abgeleitet, die auf das Gesicht des ihnen vertrauten Pflegers maximal ansprachen, egal ob sich das Gesicht frontal oder im Profil, lächelnd oder ernst zeigte. Solch ein Neuron verstummte jedoch, wenn Augen oder Haare fehlten. Andere Neurone antworteten bevorzugt auf bekannte Gesichter in Frontalansicht oder im Profil. Diese komplexe, hochselektive Empfindlichkeit setzt immense Konvergenz (Zusammenfließen) von Einflüssen auf jeweils ein einzelnes Neuron voraus.

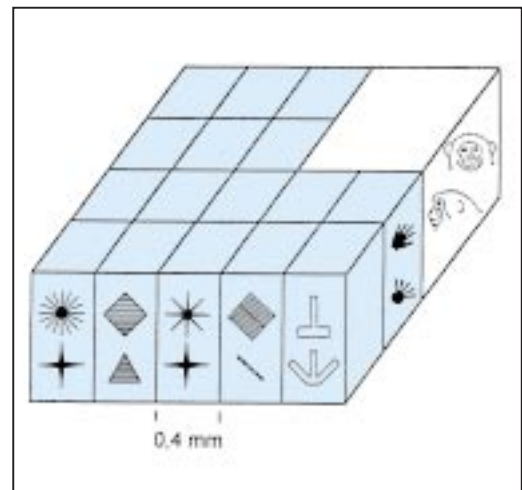


Abb. 3.22 Gewebelöcke des anterioren inferotemporalen Cortex für die Verarbeitung bestimmter Objektmerkmale und Gestaltkomponenten. Die meisten Neurone antworten auf Teilmerkmale; eine Population reagiert bevorzugt auf biologisch wichtige Gestalt-Merkmale wie Hände und Gesichter. (Nach Fujita 1992)

Die Frage, ob es im Primatenhirn für die Erkennung von Gesichtern spezifische Detektorzellen gibt, ist jedoch zu verneinen. Primaten besitzen *gesichtsselektive Neurone*, die auf entsprechende Gestaltmerkmale optimal ansprechen. Jeweils mit einem *Ensemble* von unterschiedlich abgestimmten gesichtsselektiven Neuronen können Gesichter unterschieden werden. Verschiedene Gesichter lösen in solchen Ensembles unterschiedliche Aktivierungsmuster aus. Im «*Ensemble Code*» werden Bedeutungen im Zusammenhang mit Erfahrung ausgedrückt. Erkennung, Erfahrung und emotionale Bewertung erfolgen in Verbindung mit Strukturen des limbischen Systems (Gyrus parahippocampalis, Amygdala, Hippocampus).

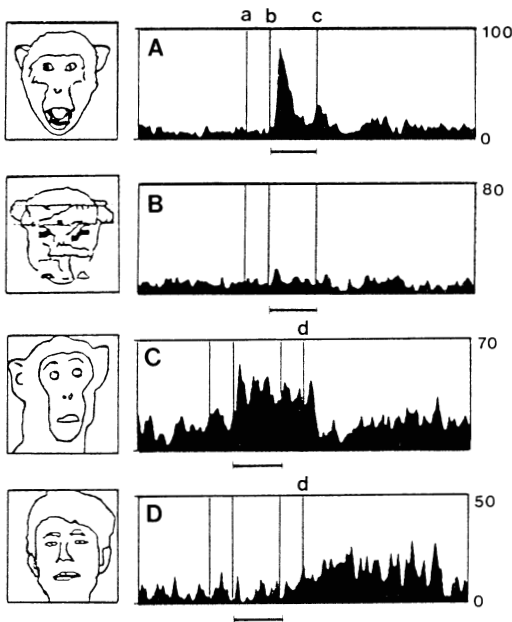


Abb. 3.23 Antworten von Gesichts-selektiven Neuronen aus dem inferioren präfrontalen Cortex von Makaken. Als Reaktion auf ein Gesicht ist die Impulsdichte-Funktion mehrerer Antworten desselben Neurons wiedergegeben. Das Gesicht wurde auf einem Videomonitor jeweils 1 sec lang gezeigt; a: Affe fixiert Monitor, b: Bild erscheint, c: Bild verschwindet, d: Affe fixiert nicht mehr. A) Neuronentyp, der beim Erscheinen des Gesichts kurz antwortet; B) keine Reaktion auf verzerrte, statistisch zusammengesetzte Gesichtsstrukturen; C) Neuronentyp, der während der Darbietung des Gesichts und danach antwortet; D) Neuronentyp, der erst dann längere Zeit auf ein Gesicht antwortet, wenn es verschwunden ist. (Aus O Scaleidhe et al. 1997)

Es bietet sich ein Vergleich mit den beuteselektiven Neuronen der Kröte an, bei denen es sich ebenfalls um keine spezifischen Detektoren für bestimmte Beutetiere handelt. Sie sprechen auf Konfigurationen optimal an, die Beuteobjekten zugeordnet sind. Diese kategoriale Zuordnung hat sich jedoch in der Phylogenese durch natürliche Selektion herausgebildet. In Verbindung mit Lernprozessen, die das hippocampale Pallium einbeziehen, können Bedeutungs-Zuordnungen erweitert (oder eingeschränkt) werden.

Ein zentrales Thema der Wahrnehmung bei Primaten betrifft die Frage nach funktionellen Architekturen des *präfrontalen Cortex* und dem

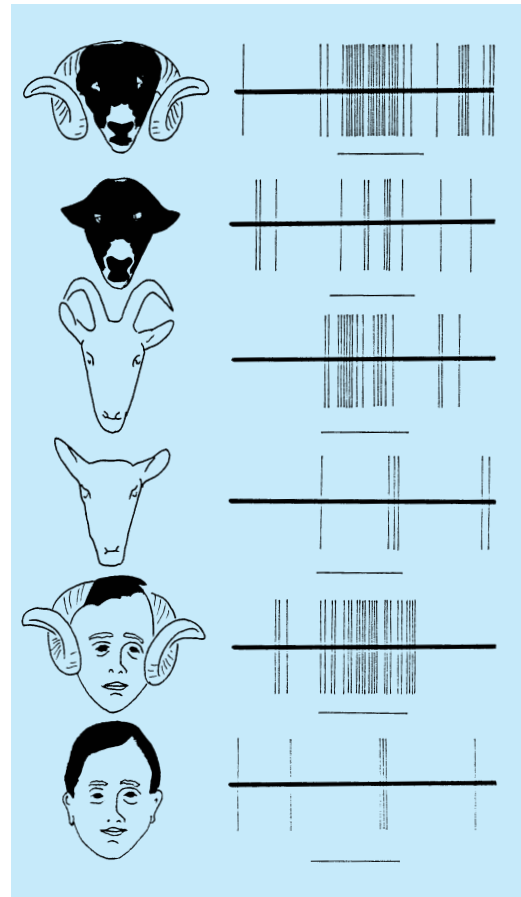


Abb. 3.24 Antwortcharakteristik eines Neurons (Typ-2, vgl. Abb. 3.25.) aus dem temporalen Cortex eines englischen Hochlandschafs (Yorkshire Dalesbred). Das Neuron antwortet maximal, wenn irgend ein Gesicht Hörner trägt; Skalierung: Darbietungszeit von 5 sec. (Nach Kendrick 1994)

Grad der sensorischen Organisation. Ableitungen einzelner präfrontaler Neurone bei Makaken angesichts bildhafter Darstellungen von Gesichtern zeigen, daß diese Neurone auf die Identität des Gesichts bezogen selektiv antworten, einige sogar erst dann, wenn das Gesicht verschwunden ist (Abb. 3.23). Die Zellen sind in bestimmten (inferioren) Regionen lokalisiert, die mit dem ITC in Verbindung stehen. Dies weist darauf hin, daß der präfrontale Cortex hinsichtlich der Natur seiner Eingänge funktionell gegliedert ist.

Gesichtsselektive Neurone gibt es nicht nur bei Primaten. Auch im temporalen Cortex von Schafen wurden Neurone entdeckt, die auf verschiedene Kategorien von Gesichtern ansprechen (Abb. 3.24 und 3.25). Einige Zellen reagieren auf jeden Gesichtsumriß, sofern Augen vorhanden sind (Typ-1 Neurone), andere auf

jedes Gesicht, sofern der Kopf Hörner trägt (Typ-2 Neurone; Abb. 3.24), wiederum andere auf Schafgesichter der eigenen Rasse (Typ-3 Neurone), auf Gesichtsmerkmale von Hunden (Typ-4 Neurone) oder auf Menschengesichter (Typ-5 Neurone). Die Reaktion aller gesichtsempfindlichen Neurone sinkt deutlich ab, wenn die Augen verdeckt sind (Abb. 3.25b). Kleine Populationen gesichtsselektiver Zellen könnten für die Erkennung von Individuen (zum Beispiel einen Artgenossen, den Schäfer oder den Schäferhund) verantwortlich sein. Schafe besitzen im Temporallappen auch Neurone, die für Körpergestalten sensitiv sind. Sie könnten dazu beitragen, Menschen von Vierbeinern zu unterscheiden. Ein solches Neuron, das auf die Gestalt eines Menschen anspricht, schweigt, wenn sich dieser auf allen vieren fortbewegt.

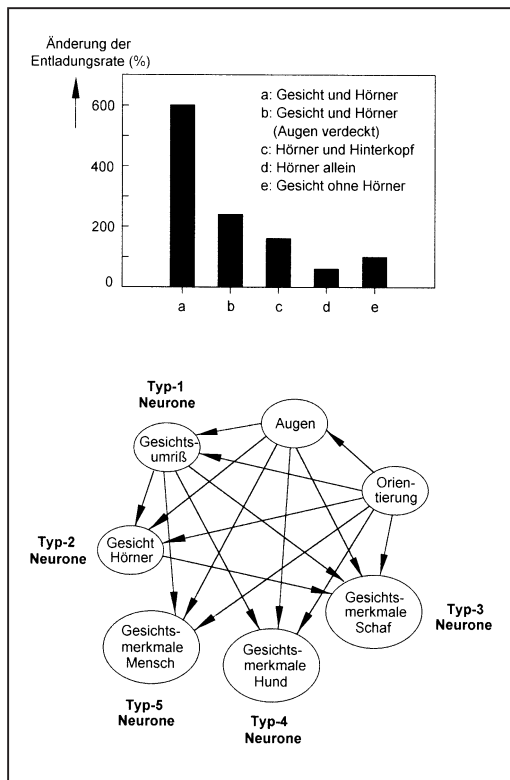


Abb. 3.25 Oben: Antwortcharakteristik von Typ-2 Neuronen aus dem temporalen Cortex von Hochlandschafen auf verschiedene Merkmal-Kombinationen. Unten: Merkmale, die zur Antwortcharakteristik verschiedener Neuronentypen beitragen. (Modifiziert nach Kendrick 1994)

Das «Wo-und-Wie»-System

Die Beantwortung der Frage «Wo ist das Objekt und wie soll ich reagieren?» nimmt ihren Ursprung im *magnozellulären*, von der Retina zum CGL und von dort zum V1 ziehenden Neuronsystem. Diese Informationen werden nach Analysen in verschiedenen Arealen der Sehirinde im parietalen Cortex (PC) unter bestimmten lokalisatorischen Aspekten weiterverarbeitet (Abb. 3.21).

Die von den retinalen *On/Off*-Ganglienzellen angebotene Bewegungs-Information gelangt über CGL in das Areal V1 (Schicht *IVc*-alpha und *IVb*) und von dort in das dicke Band der alternierenden Schichten des Areals V2. Hier werden Bewegung und Raumtiefe verarbeitet. Informationen über Bewegung aus V1 und V2 sowie über Form aus V2 fließen im Areal V3 zusammen. Im Areal V5 dagegen werden Aspekte über *Form*, *Bewegung* und *Raumtiefe* (aus Areal V3) mit dem Parameter *Bewegungsrichtung* (aus Arealen V1 und V2) verknüpft. Durch Bindung von Objekt-Merkmalen aufgrund gleicher Bewegung werden hier die Voraussetzungen für das Erkennen von Konfigurationen (Merkmalskombinationen) getroffen.

Areal V5 steht mit dem parietalen Cortex (PC) in Verbindung, der für zielgerichtete *Greifbewegungen* der Hand Kommandofunktionen ausübt. Bei Affen wurden PC-Neurone registriert, die nur dann stark entladen, wenn sie

ihren Arm ausstrecken, um einen belohnten Gegenstand zu ergreifen. Die neuronale Aktivität beginnt, bevor der Affe den Arm ausstreckt, erreicht ihr Maximum während der Bewegung und sinkt ab, bevor die Hand ihr Ziel erreicht hat. Das Zeitprofil der neuronalen Aktivität ist eng mit dem Verhaltensmuster korreliert. Bei anderen Armbewegungen ist dieser Neuronentyp stumm. Weitere Neuronentypen entladen nur dann, wenn der Affe mit den Fingern bestimmte Manipulationen durchführt bzw. ein belohntes Objekt mit den Augen fixiert oder das bewegte Objekt mit den Augen verfolgt. Solche Neurone integrieren nicht nur sensorische und motorische Aspekte der Reizsituation. Auch die *Verhaltensmotivation* (Handlungsbereitschaft), die Aufmerksamkeit und Erfahrungen gehen in die Entscheidung mit ein. Visuelle Fixationsneurone sind kaum erregt, wenn einem gesättigten Affen eine Banane gezeigt wird.

Auch hier zeigen sich wieder Parallelen zum Krötenhirn. Das Zeitprofil der Antworten von beuteselektiven Tectum-Neuronen ist mit dem Beutefangverhalten korreliert. Bei unaufmerksamen oder gesättigten Kröten sind die Antworten dieser Neurone auf Beute nur schwach, oder sie fehlen ganz.

Auswirkungen von Hirn-Läsionen beim Menschen

Für Menschenaffen und Menschen hat das Sehen eine besondere Bedeutung. Im Cortex wird mehr als die Hälfte der Neurone von dieser Sinnesmodalität (mit)beansprucht. Außer dem primären visuellen Cortex gibt es mindestens 30 zusätzliche Areale, in denen visuelle Informationen unter verschiedenen Aspekten analysiert werden. Hauptverarbeitungsstufen für unterschiedliche Bildinformation sind bei Menschenaffen

- Areale V1, V2: Kantenorientierungs-Detektion
- Areal V3: Konturen-, Form- und Konfigurations-Analysen
- Areal V4: Farb-Analyse
- Areal V5: Bewegungs-Analyse
- PC: Objekt-Lokalisation und Antwortstrategie
- ITC: Objekt-Identifikation

Die in den vorhergehenden Abschnitten beschriebenen Zusammenhänge sind prinzipiell

auch für den Menschen nachweisbar. Hinweise ergeben zum Beispiel unfall- oder krankheitsbedingte Ausfallserscheinungen. Die neuen bildgebenden Verfahren zur strukturellen und funktionellen Analyse von Hirnregionen leisten wesentliche Beiträge zur Beurteilung folgender Defizite (vgl. hierzu auch Abb. 3.26):

Skotom und Blindsight. Schädigung eines kleinen Bereichs, der dem corticalen Areal V1 entspricht, führt zur lokalen zentralen Blindheit (Skotom) in einem der retinotopischen Karte entsprechenden Bereich des Gesichtsfelds. Nach Ausfall des ganzen V1-Areals tritt zentrale Blindheit im gesamten Gesichtsfeld ein. Als Folge der V1-Schädigung sterben die vermittelnden CGL-Zellen ab, desgleichen bis zu 85 Prozent der retinalen Ganglienzellen, die zu den parvozellulären CGL-Schichten projizieren. In solchen Fällen werden kleine Lichtbalken nicht mehr bewußt wahrgenommen, jedoch mit einer Greifbewegung lokalisiert und

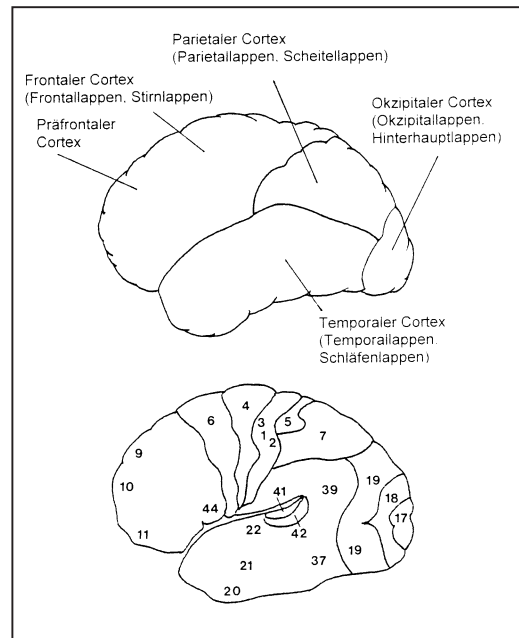


Abb. 3.26 Cortexregionen (oben) und einige Areale (unten) beim Menschen. 1–3: primär somatosensorisch S1; 4: primär motorisch M1; 5, 7: sekundär somatosensorisch; 6: sekundär motorisch; 9–11: tertiär motorisch; 17: primär visuell V1; 18–21: sekundär-tertiär visuell V2, V3, V4; 41: primär auditorisch A1; 22, 42: sekundär auditorisch (22, Wernicke-Region); 39: Lesezentrum; 44: motorisches Sprachzentrum (Broca-Region)

nach Farbe und Orientierung visuell unterschieden. Der Betroffene ist sich nicht bewußt, daß er etwas sieht, zeigt jedoch, daß er etwas sehen kann. Solche Restfunktionen – «Blindsight»-Effekte – beruhen vermutlich auf direkten Verbindungen zwischen CGL und Areal V2 (zum Beispiel für die Unterscheidung horizontal/vertikal), zwischen CGL und Areal V4 (Farbunterscheidung) und den Verbindungen zwischen Retina und Colliculus superior (zum Beispiel für die Ortsposition). Dies läßt folgende Schlußfolgerungen zu: (1) Im Gehirn gibt es verschiedene parallel arbeitende Perzeptionssysteme; (2) subcorticale Strukturen des visuellen Systems vermögen auch beim Menschen, in begrenztem Maße Bildinformationen an die Motorik zu übermitteln; (3) für bewußte detaillierte visuelle Wahrnehmungen ist ein intakter visueller Cortex erforderlich. Die Erklärung der Blindsight-Effekte durch subcorticale Systeme allein ist jedoch nicht unumstritten. In einigen Fällen ließen sich nämlich hierfür restliche corticale «Inseln» verantwortlich machen.

Hemichromatopsie. Einseitige Läsionen des V4 entsprechenden Areals führen im gegenüberliegenden Gesichtsfeld zum Ausfall der Farbermpfindung, während in der gleichseitigen Gesichtsfeldhälfte die Umgebung normal farbig gesehen wird. Sind dagegen die Verbindungen des Areals V4 zum Gyrus angularis zerstört, ist der Betroffene nicht fähig, bekannten Objekten Farben zuzuordnen (Farbanomalie).

Akinetopsie. Fällt jenes Areal funktionell aus, das V5 entspricht, dann entsteht Bewegungsblindheit. Der Betroffene kann ein stationäres Objekt wahrnehmen, es verschwindet jedoch, sobald es sich bewegt. Das Gegenstück hierzu ist die Formenblindheit nach einem Defekt im Bereich V3: Ein Objekt wird erst dann gesehen, wenn es sich bewegt oder, wenn der Kopf des Betroffenen bewegt wird.

Alexie, Agraphie. Patienten mit Läsionen im Gyrus angularis der linken Hirnhälfte können keine Wörter mehr erkennen (vgl. auch Kap. 7.7). Vom Ausmaß der Läsion ist es abhängig, ob noch einzelne Buchstaben identifiziert werden (Alexie). Ist der angrenzende Gyrus circumflexus von der Läsion nicht betroffen, kann der Patient noch schreiben jedoch nicht mehr lesen; ist dieser Bereich mitbetroffen, kann er weder lesen noch schreiben (Agraphie).

Visueller Hemineglect. Nach einseitigen Hirndefekten im parietalen Cortex kommt es zu halbseitigen Ausfällen in der Raumwahrnehmung. In der Literatur wird ein Patient beschrieben, der sein Gesicht beim Rasieren im Spiegel wahrnimmt, jedoch nur die zum Defekt gleichseitige Hälfte rasiert.

Prosopagnosie. Nach Läsionen im Übergangsgebiet zwischen dem okzipitalen und inferotemporalen Cortex kann der Betroffene Personen nicht mehr an ihrem Gesicht erkennen, wohl aber an ihrer Stimme. PET- und fMRI-Untersuchungen an Menschen zeigen, daß die rechte Gehirnhälfte bei der Erkennung von Gesichtern dominiert. Es ist ein mehrteiliger Prozeß, bestehend aus: a) Erfassung der Rohdaten wie Form, Farbe, Bewegung, figurale Merkmale [Areale V1 bis V4], b) bekannt/unbekannt [inferiorer Temporallappen] und c) biographische Daten [vorderer Temporallappen]. Defizite bzw. Fehlschaltungen zwischen (a)–(c) können verschiedene Varianten der Prosopagnosie erklären

- **Capgras-Syndrom:** Gesichter werden als solche von Doppelgängern gehalten [Verbindung mit (b) ist gestört]
- **Intermetamorphose:** Gesichtern werden falsche Biographien zugeordnet [Verbindung mit (c) ist fehlgeschaltet]
- **Fregoli-Syndrom:** Gesichter und persönliche Biographien werden gelegentlich verwechselt [Verbindungen mit (b) und (c) sind teilweise gestört]

Bewegungsagnosie. Defekte in der Übergangsregion zwischen dem okzipitalen und parietalen Cortex beeinträchtigen die Wahrnehmung von Bewegungen und die Verrechnung mit selbstinduzierten Bewegungen. Läsionen im hinteren Scheitellappen (PC) beeinträchtigen visuell gesteuerte Greifbewegungen, während die zu ergreifenden Objekte korrekt erkannt werden. Demgegenüber können Patienten mit Läsionen im unteren Scheitellappen (ITC) zwar meist nach Objekten greifen, sie jedoch nicht mehr erkennen.

Das «duale» Sehsystem des Menschen

Wie oben beschrieben, teilt sich auch beim Menschen der visuelle Datenverarbeitungsstrom in zwei Hauptrichtungen: Die eine Route zieht zum ITC und bestimmt die Identität von Objekten; die andere zieht zum PC und ermittelt die räumliche Position und die Voraussetzungen für eine Greifaktion.

PET-Untersuchungen bestätigen solch ein «duales System» für den Menschen. Soll die Identität eines Objekts bestimmt werden, herrscht starke Aktivität im unteren Schläfenlappen (ITC); ist das Objekt räumlich zu lokalisieren, wird hauptsächlich der hintere Scheitellappen (PC) angesprochen. Befaßt sich der Proband nacheinander entweder mit der Lokalisation oder mit der Identifikation eines Objekts, dann verlagern sich die Aktivitätsschwerpunkte im Cortex von oben (PC) nach unten (ITC) und umgekehrt. Es wird vermutet, daß der präfrontale Cortex – als Sitz des planenden Denkens – hierbei dirigierend wirkt. Tatsächlich war ein Bereich des präfrontalen Cortex in beiden Situationen aktiv. Offenbar sammelt das Frontalhirn Daten aus verschiedenen Kanälen und versucht, diese in einen sinnvollen Kontext zu stellen. Denn die Erkennung eines Gesichts ist im ITC nicht abgeschlossen. Wie wir oben gesehen haben, fügen zum Beispiel vorn gelegene Areale des Temporallappens biographische Daten hinzu.

Auch klinische Befunde am Menschen weisen darauf hin, daß die Informationsverarbeitungswege der «Was»- und «Wo/Wie»-Systeme voneinander getrennt verlaufen («segregated processing streams»). Es gibt jedoch Hinweise, die das Konzept etwas einschränken. Eine Patientin mit Läsionen im Was-System konnte nach Objekten greifen, denn das Wo/Wie-System war unversehrt. Wenn die Form des Objekts jedoch ein bestimmtes Greifmuster der Finger verlangte, war dies nicht möglich. Informationen über die Objekterkennung steuern also auch das Greifen. Wir sprechen daher von stufenweiser Parallelverarbeitung, wenn auf verschiedenen Stufen Ergebnisse getrennter Verarbeitungen zusammenfließen und miteinander verknüpft werden. Eine Möglichkeit für zeitgleiche (synchrone) Bindung bieten Koinzidenzschaltungen.

Stellenwert der Bewegungswahrnehmung

Das Bewegungssehen bildet sich entwicklungs-geschichtlich am frühesten aus und ist phylogenetisch alt. Für das Überleben des prähistorischen Menschen waren zunächst wenige Signale wichtig, um ihn ausreichend über seine Umwelt zu informieren. Die Änderung der Ortsposition eines unbekannten Objekts auszumachen, bildete eine wichtige Voraussetzung für die Identifikation. Aber schon die Art des *Ortswechsels* ließ auf Eigenschaften des Objekts schließen und erlaubte, Verhaltensstrategien und Taktiken parat zu halten. Wenn ein Objekt an zwei verschiedenen Orten auftrat – zuerst in O_1 und dann in O_2 – dann konnte der Betrachter daraus folgende Informationen über das Objekt gewinnen

- es bewegt sich [aus dem Ortswechsel O_1, O_2]
- es bewegt sich mit bestimmter Geschwindigkeit [aus der Zeitdifferenz des Ortswechsels zwischen O_1 und O_2]
- es bewegt sich in bestimmter Richtung [aus der Reihenfolge $O_1 \rightarrow O_2$]

Wenn ein Objekt kurz nacheinander an verschiedenen Stellen des Gesichtsfeldes auftaucht, dann haben wir den Eindruck, daß es sich bewegt. Die Wahrnehmung dieser *Scheinbewegung* entspricht der Wahrnehmung eines *kontinuierlichen Bewegungsvorgangs*. Auf diesem Phi-Phänomen beruhen viele Signalübermittlungen, wie Kino, Leuchtreklamen und Richtungsweiser.

Im visuellen Cortex der Primaten hat das Areal V5 die Funktion von Bewegungsmeldern. Unter den bewegungsempfindlichen Neuronen bevorzugen einige sehr schnelle, andere langsame und die Mehrheit mittelschnelle Geschwindigkeiten. Es gibt Neurone mit großen binokularen rezeptiven Feldern, die vor allem dann ansprechen, wenn ein Objekt naht, andere, wenn es sich entfernt. Rückkopplungsschleifen bestehen vom Areal V5 zu den Arealen V1 und V2.

PET-Studien an Menschen bestätigen, daß bei der *Bewegungswahrnehmung* starke Aktivität in dem V5 entsprechenden Areal herrscht. Diese Wahrnehmung liefert jedoch nicht unbedingt ein «wahres» Abbild der Außenwelt, denn die Neurone reagieren ebenso auf scheinbewegte Objekte.

Bewußte visuelle Wahrnehmung

Es gibt das Sprichwort «Was man nicht sehen will, das sieht man nicht». Können wir durch Lenkung unserer Aufmerksamkeit in der Wahrnehmung interessante Merkmale hervorheben und gleichzeitig Uninteressantes unterdrücken?

Die Filterung des visuellen Informationsstroms in den corticalen Arealen unterliegt Einflüssen der Aufmerksamkeit, wofür die *Formatio reticularis* und der präfrontale Cortex mit verantwortlich sind (vgl. Kap. 5.7). Die Aktivität der visuellen Neurone ändert sich, je nachdem wohin die Aufmerksamkeit gelenkt wird. Nicht das Auge also, sondern das Gehirn entscheidet, wie wir unsere Augen bewegen, und was wir von einem Objekt wahrnehmen. Das Gehirn lenkt die Analyse auf solche Merkmale, die zum Beispiel für die Lokalisation oder die Identifikation wichtig sind. Aufmerksam beobachten bedeutet auswählen. Was wir von einem Bild bewußt wahrnehmen, ist nicht das Abbild auf der Retina, sondern der im visuellen System geformte Eindruck, das Perzept. Darin sind einige Merkmale und Merkmalsbeziehungen hervorgehoben, andere dagegen unterdrückt. Solche Einflüsse verlaufen «bottom-up» im Verarbeitungsstrom von der Retina zum Cortex oder «top-down» in umgekehrter Richtung. Lassen sich Perzepte «top-down» beeinflussen? Wenn dies so ist, wie verhalten sich die Signale verarbeitenden Neurone?

Affen wurden trainiert, ihre Aufmerksamkeit im Gesichtsfeld entweder auf einen roten oder grünen Streifen zu richten. Im neurophysiologischen Experiment befanden sich beide Stimuli im erregenden rezeptiven Feld eines rot-empfindlichen Neurons aus dem Areal V4. Wurde der Affe angewiesen, den roten Streifen zu beachten, antwortete das Neuron; sollte er den grünen beachten, schwieg es, obwohl sich an der Reizsituation nichts geändert hatte. Durch die Änderung der Aufmerksamkeit wurde «rot» aus der Perzeption und aus der Wahrnehmung auf dieser Verarbeitungsstufe herausgefiltert. Ein vergleichbares Phänomen hatten wir bereits bei den beuteselektiven T5.2-Neuronen während des Beutefangs der Kröte kennengelernt (Kap. 3.4).

Offensichtlich richtet sich die sensorische corticale Verarbeitung auf das, womit man sich gerade intensiv beschäftigt. In PET-Studien wur-

de Versuchspersonen ein bewegtes farbiges Objekt gezeigt. Galt die Aufmerksamkeit der Bewegung, war ein dem Areal V5 entsprechender Bereich aktiv; galt die Aufmerksamkeit der Farbe, zeigte sich Areal V4 aktiviert, galt sie der Form, war der inferiore temporale Cortex beansprucht. An der Reizsituation hatte sich jedoch nichts geändert.

In einem anderen Versuchsprogramm wurden den Probanden Fotos von Gesichtern gezeigt. Auf die Frage, ob sich die Gesichter ähnlich sehen, war vor allem das Was-System im inferioren temporalen Cortex aktiviert; auf die Frage, ob die Fotos symmetrisch eingerahmt sind, zeigte sich das Wo-System im posterioren parietalen Cortex aktiv, – obwohl der Retina in beiden Fällen dieselben Informationen zugeführt wurden. Andeutungsweise kommt eine Aktivitätsverschiebung auch beim EEG-Brain-Mapping zum Ausdruck (vgl. Farbtafel I, Ba und b).

Unser visuelles System wird auch durch Wahrnehmungs-Täuschungen angesprochen. Täuschungen in der Kontrastwahrnehmung haben wir bereits beim Herrmanschen Gitter kennengelernt (Abb. 3.13). Ein Beispiel für Bewegungsnachwirkung ist das Wasserfall-Phänomen. Wenn wir eine Zeitlang auf einen Wasserfall schauen und danach unseren Blick einer unbewegten Szene zuwenden, dann scheint sich diese Szene kurzfristig in Gegenrichtung des Wasserfalls, also nach oben, zu bewegen. Im Labor lassen sich solche Tests mit bewegten bzw. unbewegten strukturierten großen Flächen durchführen. PET-Studien an Menschen zeigten während der echten Bewegung Aktivität im Bereich V5, aber auch während der anschließenden Bewegungsnachwirkung.

Wahrnehmung und Einbildung

Auf der Suche nach einem bestimmten Objekt bilden wir davon in unserer Vorstellung ein Schema. Suchen wir in einem Text ein Wort, dann prägen wir als Erkennungshilfe ein entsprechendes *Suchbild*.

SPECT-, PET- und EEG-Studien zeigen, daß bei dieser Einbildung die gleichen Hirnregionen aktiv sind wie bei der entsprechenden realistischen Wahrnehmung. Wenn wir uns im Geiste Personen, Bilder oder Landschaften vorstellen, werden Bereiche des unteren Hinterhauptlappens

(Sehrinde) und des unteren Schläfenlappens (ITC) aktiviert (vgl. auch Farbtafel I, Bc). Wenn es darum geht, den Namen einer Person mit ihrem Gesicht zu verknüpfen, dann kommt es zu Aktivitätsverschiebungen und -Ausbreitungen im Übergang zwischen Schläfenlappen (Hör- und Spracharealen) und Hinterhauptlappen (vgl. auch Kap. 7.7). Daß der Bereich zwischen Sprach- und Sehzentren hierbei eine wichtige Rolle spielt, weiß man von Patienten mit Schädigungen in jenem Gebiet. Sie können zwar Hören und Sprechen, jedoch nicht Worte bildhaft umsetzen.

Fraglich ist, warum für imaginäre Bilder Hirnbereiche herangezogen werden, die eigentlich für Hören, Sprechen und Sehen analytisch zuständig sind. Offenbar werden beim bildlichen Sich-Vorstellen Gedächtnisinhalte abgerufen und im visuellen System dargestellt. Dabei reaktiviert das Gehirn das *Protokoll* der Tätigkeit jener Neurone, die das betreffende Bild (zum Beispiel ein Gesicht) während der Wahrnehmung ausgelöst hat. Folgender Signalweg ist bei der bildhaften Vorstellung möglich: Begriff → Sprachareale → Gedächtnis → Einschaltung jener Areale des visuellen Cortex, die den Begriff mit Farbe, Form und Bewegung füllen bis hin zu charakteristischen Konfigurationen wie Gesichtszügen. Menschen mit Läsionen im Bereich von V4, in dem die Farbverarbeitung stattfindet, vermögen keine Farben zu erkennen, sie können sich jedoch auch keine Farben vorstellen.

Daß solche gespeicherten Protokolle bei der Wahrnehmung mitspielen könnten, zeigt das Rolltreppen-Phänomen. Wenn eine Rolltreppe steht, haben wir Probleme während des Steigens und beim Verlassen der Treppe, was nicht allein auf die größeren Stufen zurückzuführen ist. Vermutlich läuft vor uns im Geiste unbeußt das Protokoll der Bewegungskompensation ab, das wir mit der rollenden Treppe assoziiert und abgespeichert haben.

Sensorische Substitution

Wie arrangiert sich der Cortex, wenn eine Sinnesmodalität, zum Beispiel der Gesichtssinn, ausfällt? Können die verbleibenden Sinne den Ausfall teilweise kompensieren oder substituieren?

Im vorderen ectosylvischen Cortex der Katze treffen visuelle, auditorische und somatosensorische Informationen zusammen. Hier gibt es Neurone, die entweder auf optische, akustische oder taktile Reize antworten oder, die auf alle drei – sehen, hören *und* fühlen – multisensorisch ansprechen. Wenn Katzen nach der Geburt durch Vernähung beider Augenlider blind aufwachsen, dann wird der fehlende Gesichtssinn durch Verbesserung der verbleibenden Sinne kompensiert. Die blinden Katzen zeigen in ihrem Orientierungsverhalten zunächst keine Auffälligkeiten. In quantitativen Tests ist die akustische und taktile Lokalisationsfähigkeit gegenüber sehenden Kontrolltieren jedoch deutlich verbessert (Abb. 3.27). Entsprechendes gilt für die Erkundung der Umgebung mit dem Tastsinn, zum Beispiel während des Labyrinthlernens.

Neurobiologische Untersuchungen an diesen Tieren zeigen, daß im ectosylvischen Cortex eine *Umorganisation* stattgefunden hat. Die auditorischen Areale haben sich ausgebreitet und sind in das für visuelle Informationsverarbeitung vorgesehene corticale Areal zu Gunsten einer besseren akustischen Abstimmung eingedrungen (Abb. 3.28). Offensichtlich stellt diese Umorganisation eine Anpassung an die – gegenüber sehenden Tieren – veränderte Sensorik dar. Die brachliegenden visuellen corticalen Areale werden für andere sensorische Leistungen genutzt. Wenn man neugeborenen Frettchen den gesamten visuellen Cortex entfernt und den akustischen Nerv durchtrennt,

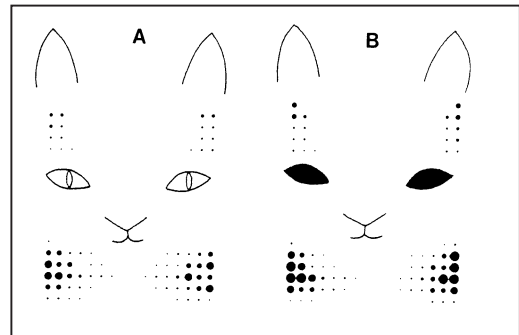


Abb. 3.27 Erhöhung der Vibrissen-Empfindlichkeit einer blind aufgewachsenen Katze (B) verglichen mit derjenigen einer sehenden Katze (A). Der Durchmesser jedes Kreises ist proportional zur Länge des entsprechenden Schnurrhaars. (Modifiziert nach Rauschecker 1995)

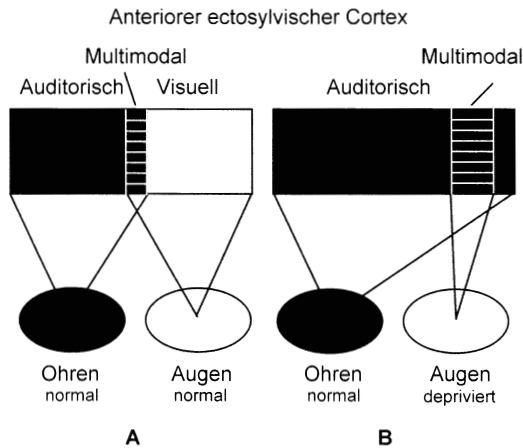


Abb. 3.28 Schema zur Erläuterung der sensorischen Substitution im ectosylvischen Cortex der Katze. A) Normale Sensorik. B) Bei einer blind aufgewachsenen Katze werden solche Cortexbereiche akustisch ansprechbar, die für visuelle Verarbeitung vorgesehen waren. Ein relativ großer Bereich davon ist multisensorisch (akustisch/taktil) erregbar. (Modifiziert nach Rauschecker 1995)

dann differenziert sich im Gebiet des auditorischen Cortex eine Verarbeitungsstruktur für visuelle Signale. Cortexregionen, die häufig sensorisch bzw. motorisch beansprucht werden, breiten sich demnach auf Kosten der Nachbarn aus. Unterbeschäftigte Bereiche werden von Nachbarn übernommen. Es wird deutlich, wie eng Gehirn und Körper miteinander kommunizieren. Sie bilden eine Einheit.

Mit Hilfe von PET-Untersuchungen hat man herausgefunden, daß bei tauben Menschen, die durch Zeichensprache kommunizieren, die Sprachregion neu organisiert ist. Blinde Menschen zeigen akustische Aktivierung in corticalen Arealen, die bei Sehenden ausschließlich auf visuelle Signale ansprechen. Diese sind bei Blinden auch aktiv, während sie Brailleschrift (Blindenschrift) taktil lesen. Aber auch im somatosensorischen Cortex ist die Repräsentation der Lesefinger von Brailleschrift-Lesern deutlich vergrößert.

Falls bei Blinden der visuell nicht beanspruchte visuelle Cortex für taktile Wahrnehmung genutzt wird, stellt sich die Frage, ob blinde Menschen Schwierigkeiten beim Blindenschriftlesen bekommen, wenn Neurone des

visuellen Cortex in ihrer Funktion vorübergehend gestört werden. Das ist mit Hilfe der transkranialen Magnetstimulation (TMS) möglich. Eine über dem Kopf der Versuchsperson angebrachte Induktionsspule erzeugt ein pulsierendes Magnetfeld, das im Bereich des visuellen Cortex die Entladungsaktivität der Neurone beeinträchtigt. Bei den blinden Probanden stellten sich zum Teil erhebliche Mängel in der taktilen Auflösung und Wahrnehmung der Schriftzeichen ein. Im Vergleich hierzu hatten Sehende keine Schwierigkeiten beim Ertasten erhabener arabischer Schriftzeichen, während ihr visueller Cortex durch TMS gestört war.

Der Cortex ist in weiten Bereichen histologisch überraschend ähnlich aufgebaut. Die Befunde sensorischer Substitution weisen darauf hin, daß mit derselben grundlegenden Neuroarchitektur unterschiedliche Informationsverarbeitungen durchgeführt werden können. Dieser Grad an Plastizität wirft mehrere interessante Fragen auf: Wie können verschiedene corticale Verarbeitungsstrukturen gleicher Neuroarchitektur verschiedene Sinnesmodalitäten verarbeiten? Wie erhalten sensorische Eingänge Zutritt zu corticalem Territorium, das einer anderen Sinnesmodalität gewidmet ist? Herrscht im Cortex Knappheit an Rechenkapazität, so daß beim Ausfall eines Sinnesorgans andere Sinnesorgane um die freigewordene Kapazität konkurrieren? Welche Qualität hat ein akustisches Perzept, wenn akustische Signale ausschließlich im visuellen Cortex verarbeitet werden?

Re-Modelling

Im Tectum opticum der Fische und Amphibien haben wir Expansionen (Abb. 2.17B) und Kompressionen (Abb. 2.17C) retinaler Karten kennengelernt, je nach verfügbarem Raum im Tectum und angebotener Information der Retina. Regelt die sensorische Nachfrage auch das corticale Raumangebot?

Nachtaffen wurden auf taktile Reize trainiert, die jeweils verschiedene Fingerkombinationen beanspruchten. Nach dem unterschiedlichen taktilen Training zeigten Einzelzellableitungen aus dem somatosensorischen Cortex Umverteilungen topographischer Vorzugsrepräsentanten. Dies macht deutlich, daß sich sensorische

corticale Karten je nach Bedarf sogar kurzfristig umorganisieren können. Hierfür gibt es auch Belege beim Menschen. MRI-Studien an Geigenspielern zeigen im somatosensorischen Cortex eine deutliche Ausdehnung der Repräsentation der Finger der linken Hand mit Ausnahme des Daumens. Verglichen mit Nichtmusikern betragen diese Unterschiede im Cortex durchschnittlich 5 mm. Die Ausprägung ist umso stärker, je früher im Alter mit dem Saiteninstrumentspielen begonnen wurde.

Nach Amputation des Mittelfingers bei einem Affen verarbeiteten die Neurone der zugeordneten somatosensorischen Karte des Cortex die Signale der benachbarten Finger. Nach zwölf Jahren reagierten diese Neurone zusätzlich auf Berührung des Gesichts. Auch beim Menschen grenzen die somatosensorischen Projektionen für Gesicht und Hand aneinander (vgl. Abb. 2.18). Patienten mit Unterarmamputationen berichten über bestimmte *Phantomwahrnehmungen*. Als sie sich das Gesicht wuschen, hatten sie das Gefühl, daß Wasser über die Hand des amputierten Arms floß.

Man gewinnt aus diesen Beispielen wiederholt den Eindruck, daß corticale Neurone um Verarbeitungskapazität ringen. Die vom Bauplan hierfür vorgesehenen Areale sind zwar zunächst auf den jeweiligen zu erwartenden Bedarf zugeschnitten. Treten Veränderungen in der Sensorik ein, wird die *Rechenkapazität* im Cortex neu organisiert. Wie wird dies arrangiert? Theoretisch wäre es denkbar, daß der Vernetzungsgrad im Cortex so stark ist, daß territoriale Umverteilungen durch Bahnung und Sensitivierung erfolgen (vgl. Kap. 7.3). Eine weitere Möglichkeit wäre, daß Dendriten bzw. Axone sich durch Verzweigung und Wachstum entsprechend neu arrangieren, was im nahen Synapsenbereich unproblematisch ist, über längere Wege im ausdifferenzierten Gehirn jedoch auf den Widerstand einwanderungsfeindlicher Oligodendrogliazellen stoßen mag (vgl. Kap. 2.2).

In den Bundesländern treten weit mehr als 200 000 Schädelhirnverletzungen pro Jahr auf, davon die Hälfte als bleibende Schäden. Je früher die Spezialbehandlung einsetzt, desto besser sind die Heilungschancen, die die funktionelle Plastizität des Gehirns nutzen.

Exkurs: Phantomschmerzen

Die neuen Kenntnisse über aktivitätsabhängige Plastizität und *Re-Modelling* ziehen möglicherweise Konsequenzen für die Anästhesie bei chirurgischen Eingriffen nach sich, denn Schmerz ist vielschichtig, wandelbar und lernfähig. Narkose, die nur das Bewußtsein ausschaltet, kann in manchen Fällen nicht ausreichend sein. *Vorbeugende Analgesie* wird erwogen, die die Schmerzleitung während und nach einer Operation unterbricht.

Bei einem chirurgischen Eingriff unter Narkose empfängt das Gehirn des Patienten einen immensen Strom von Schmerzsignalen, die im Anschluß an die Operation sensibilisierende Nachwirkungen hinterlassen können. Beim Schnitt mit dem Skalpell werden die sensorischen Schmerzfasern durch verschiedene Substanzen erregt, die vom zerstörten Gewebe abgegeben werden, darunter Bradykinin und Histamin. Die Schmerzfasern können aber auch selbst sensibilisierende Stoffe abgeben, wie Substanz P und das CGRP-Peptid (calcitonin gene related peptide), welche die Schmerzempfindlichkeit erhöhen. Ein gravierendes Schmerzproblem tritt bei Nervendurchtrennungen auf, zum Beispiel nach einer Armamputation. Es kommt im Rückenmark zu einer erhöhten Ausschüttung des Schmerzinformation übermittelnden Neurotransmitters Substanz P, aber auch von Glutamat und Stickoxid, während die Opiatregulatoren (Methionin-Enkephalin), die die Schmerzübertragung im Rückenmark kontrollieren, reduziert werden. Solche Faktoren können in den Neuronen dazu führen, Gene abzulesen und Proteine zu synthetisieren, die unerwünschte Umprogrammierungen der Neurone herbeiführen, die *Phantomschmerzen* bewirken.

Durch regionale Analgesie wird bei Amputationen unter Narkose die Schmerzleitung mit Hilfe von reversiblen Na⁺-Ionenkanalblockern rechtzeitig unterbrochen, so daß langfristig prägende, umorganisierende Prozesse im Gehirn nicht zustande kommen können. Ein Problem besteht jedoch darin, daß Narkose mit Analgesie kombiniert nicht von jedem Patienten vertragen wird.

3.7 Zur Wahrnehmung von Signalen halten wir verschiedene Punkte fest:

1. Das ZNS erfüllt verschiedene Hauptaufgaben: **Erkennen** und **Lokalisieren** von Signalen, **Speichern** entsprechender Informationen, **Motivieren** und Auslösen zugeordneter **Motor-Koordinationen** (Verhaltensweisen). Man spricht von Auslösemechanismen (AM), wenn feste Zuordnungen zwischen Signal (Zeichen), das ein Objekt charakterisiert, und Reaktion vorliegen. Angeborene und erworbene AMs können vielfältig miteinander verschränkt sein.
2. Auch **Sprache** hat **Zeichencharakter**, indem sprachliche Zeichen stellvertretend auf Objekte oder Sprachverhalte hinweisen. Diese Zeichen sind willkürlich und bedürfen einer Übereinkunft, die der jeweiligen Sprache zugrundeliegen.
3. Signale werden nicht an der Summe ihrer Merkmale, sondern an der Beziehung (**Bindung**) der charakteristischen Merkmale zueinander (**Gestalt**) erkannt. Gestalterkennen vereinfacht das Unterscheiden zwischen **Figur und Hintergrund**. Es ist weitgehend robust gegenüber Veränderungen nichttypischer Merkmale (**Invarianz**).
4. Die Erdkröte ist ein Modellbeispiel für das Studium neurobiologischer Grundlagen der visuellen **Merkmalsfilterung**, der **Merkmalsbindung** und der **Assoziation** von Merkmalen sowie des Startens und Auslösens von Verhaltensmustern durch **sensorimotorische Codes**. Solche Codes (AMs) bestehen aus **Ensembeln** verschiedene Reizaspekte (Objektmerkmale, Ortsposition) erfassender Neurone, darunter zum Beispiel beuteselektive Neurone. Diese sind in einem Makronetzwerk (Vorderhirn, Mittelhirn, Nachhirn) integriert. Sie korrespondieren mit zugeordneten **motorischen Koordinationssystemen**.
5. Im visuellen System der Primaten werden Objektmerkmale in speziellen Arealen des Neocortex analysiert. In den Arealen V1–5 gibt es **parzellierte**

Analysesysteme für die Verarbeitung von monokularen Eingängen (Augendominanz-Kolumnen), Binokularität, Kontrast, Kantenorientierung (Orientierungs-Kolumnen), Form, Farbe (Blobs), Bewegung und Raumtiefe. Merkmalsbindung beruht unter anderem auf Interaktionen dieser Areale.

6. Der visuelle Datenverarbeitungsstrom teilt sich im Primatenhirn in zwei Hauptrichtungen: Die Route zum unteren Schläfenlappen dient der Objekterkennung (**«Was»-System**); die Route zum oberen hinteren Schläfenlappen dient der Objektlokalisation und der Antwortstrategie (**«Wo- und Wie»-System**).
7. **Bewußte Wahrnehmung** setzt aufmerksames Auswählen voraus. PET-Studien zeigen, daß das Gehirn bei der Betrachtung eines Bildes die neuronale Analyse jeweils auf solche Merkmale konzentriert, für die es sich interessiert.
8. Beim **Sich-Vorstellen** eines Bildes scheint das Gehirn das Protokoll der Aktivitäten jener Neurone zu reaktivieren, die bei der Wahrnehmung dieses Bildes analytisch tätig waren. Während der Vorstellung werden die gleichen Neuronenensemble wieder aktiv. Ist die Funktion eines Areals (zum Beispiel für Farbwahrnehmung) ausgefallen, kann der Betroffene sich diese Funktion (Farbeindruck) auch nicht mehr vorstellen.
9. Wenn ein Sinnesorgan (zum Beispiel der Gesichtssinn) ausfällt, dann übernimmt der zugeordnete (visuelle) Cortex Funktionen, für die er nicht vorgesehen war (zum Beispiel Tastsinn). Das Phänomen heißt **sensorische Substitution**. Wird ein Bereich der Sensorik (zum Beispiel die Finger von Violinenspielern) besonders beansprucht, dann dehnt sich der hierfür zuständige Bereich im (somatosensorischen) Cortex entsprechend aus (**Re-Modelling**). Die corticale Rechenkapazität orientiert sich also am peripheren Bedarf.

3.8 Literatur

- Autrum H. (1984) Leistungsgrenzen von Sinnesorganen. *Verh. Ges. Dtsch. Naturforsch. und Ärzte* 113, 87–112
- Barlow H.B. (1985) The twelfth Bartlett memorial lecture: The role of single neurones in the psychology of perception. *Quart. J. Exp. Psychol.* 37 A, 121–145
- Barlow H.B. (1985) The role of nature, nurture, and intelligence in pattern recognition. *Pontificiae Academiae Scientiarum Varia* 54. Ex Aedibus Academicis in Civitate Vaticana, Roma
- Belliveau J.W., Kennedy D.N., McKinstry R.C., Buchbinder B.R., Weisskopf R.M., et al. (1991) Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254, 716–719
- Blakemore C. and Cooper G.F. (1970) Development of the brain depends on the visual environment. *Nature* 228, 477–478
- Bromm B. and Desmedt J. (eds.) (1995) Pain and the brain: from nociception to cognition. Raven, New York
- Brown J. (1972) Aphasia, apraxia, and agnosia. Ch.C. Thomas, Springfield Ill.
- Brunelli M., Magui F., Moruzzi G., and Musumeci D. (1975) Apomorphine pecking in the pigeon. *Arch. Hal. Biol.* 113, 303–325
- Burg B., Haase C., Lindenblatt U., and Delius J.D. (1989) Sensitation to and conditioning with apomorphine in pigeons. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 34, 59–64
- Burkhardt D. (1972) (Hrsg.) Signale in der Tierwelt. Deutscher Taschenbuch Verlag, München
- Campbell R., Landis T., and Regard M. (1986) Face recognition and lipreading: a neurological dissociation. *Brain* 109, 509–521
- Campenhausen C. von (1993) Die Sinne des Menschen. Thieme, Stuttgart
- Carew T.J. and Kelley D.B. (eds.) (1989) Perspectives in neural systems and behavior. Liss, New York
- Cohen L.G., Celnik P., Pascual-Leone A., Corwell B., Faiz L., Dambrosia J., and Honda M. (1997) Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 389, 180–183
- Corbetta M., Miezin F.M., Dobmeyer S., Shulman G.L., and Petersen S.E. (1991) Selective attention modulates extrastriate visual regions in humans during visual feature discrimination and recognition. Exploring brain functional anatomy with positron tomography. Wiley, New York
- Corbetta M., Miezin F.M., Dobmeyer S., Shulman G.L., and Petersen S.E. (1990) Attentional modulation of neural processing of shape, color, and velocity. *Science* 248, 1556–1559
- Damasio A.R., Damasio H., and Van Hoesen G.W. (1982) Prosopagnosia: anatomical basis and behavioral mechanisms. *Neurol.* 32, 331–341
- Damasio A.R., Tranel D., and Damasio H. (1989) Disorders of visual recognition. In: F. Boller and J. Grafman (eds.) *Handbook of neuropsychology*, Vol. 2. Elsevier, Amsterdam
- Deadwyler S.A. and Hampson R.E. (1995) Ensemble activity and behavior: what's the code? *Science* 270, 1316–1318
- Desimone R. (1991) Face-selective cells in the temporal cortex of monkeys. *J. Cognitive Neurosci.* 3, 1–8
- Desimone R. and Duncan J. (1995) Neural mechanisms of selective visual attention. *Ann. Rev. Neurosci.* 18, 193–204
- Desimone R., Albright T.D., Gross C., and Bruce C. (1984) Stimulus selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J. Neurosci.* 4, 2051–2060
- Eaton R.C. (1983) Is the Mauthner cell a vertebrate command neuron? A neuroethological perspective on an evolving concept. In: J.-P. Ewert, R.R. Capranica, and D.J. Ingle (eds.) *Advances in vertebrate neuroethology*. Plenum, New York
- Elbert T., Pantev C., Wienbruch C., Rockstroh B., and Taub E. (1995) Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 270, 305–307
- Ewert J.-P. (1984) Tectal mechanisms that underlie prey-catching and avoidance behaviors in toads. In: H. Vanegas (ed.) *Comparative neurology of the optic tectum*. Plenum, New York
- Ewert J.-P. (1985) The Niko Tinbergen lecture 1983: concepts in vertebrate neuroethology. *Animal Behavior* 33, 1–29
- Ewert J.-P. (1987) Neuroethology of releasing mechanisms: prey-catching in toads. *Behav. Brain Sci.* 10, 337–405
- Ewert J.-P. (1997) Neural correlates of key stimulus and releasing mechanism: a case study and two concepts. *Trends Neurosci.* 20, 332–339
- Ewert J.-P. (1997) Instinct evolving concept: toad model. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM (incl. Video Clips)*. Elsevier, Amsterdam
- Ewert J.-P. and Traud R. (1979) Releasing stimuli for antipredator behaviour in the common toad *Bufo bufo* (L.). *Behaviour* 68, 170–180
- Ewert J.-P., Burghagen H., and Schürg-Pfeiffer E. (1983) Neuroethological analysis of the innate releasing mechanism for prey-catching behavior in toads. In: J.-P. Ewert, D.J. Ingle, and R.R. Capranica (eds.) *Advances in vertebrate neuroethology*. Plenum, New York
- Ewert J.-P., Dinges A.W., and Finkenstädt T. (1994) Species-universal stimulus responses, modified through conditioning, reappear after telencephalic lesions in toads. *Naturwissenschaften* 81, 317–320
- Farah M. (1995) The neural bases of mental imagery. In: M. Gazzaniga (ed.) *The cognitive neurosciences*. MIT Press, Cambridge MA
- Farah M.J. (1990) Visual agnosia. MIT Press, Cambridge
- Felleman D.J. and van Essen D.C. (1991) Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral Cortex* 1, 1–47
- Finkenstädt T. (1989) Visual associative learning: searching for behaviorally relevant brain structures in toads. In: J.-P. Ewert and M.A. Arbib (eds.) *Visuomotor coordination*. Plenum, New York
- Flor H., Elbert T., Knecht S., Wienbruch C., Pantev C., Birbaumer N., Larbig W., and Taub E. (1995) Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 375, 482–484
- Friedman-Hill S.R., Robertson L.C., and Treisman A. (1995) Parietal contributions to visual feature binding: evidence from a patient with bilateral lesions. *Science* 269, 853–855

- Fujita I. (1992) Detection of object features in primate visual cortices. Int. Symp. Adv. Comput. (Life-Sci.), ISKIT, KIT, Iizuka, Japan
- Goodale M.A., Milner D.A., Jakobson L.S., and Carey J.D.P. (1991) A neurological dissociation between perceiving objects and grasping them. *Nature* 349, 154–156
- Goodhill G.J. and Löwel S. (1995) Theory meets experiment: correlated neural activity helps determine ocular dominance column periodicity. *Trends Neurosci.* 18, 437–439
- Gottlieb G. (1997) Imprinting. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM*. Elsevier, Amsterdam
- Grüsser O.J. and Grüsser-Cornehls U. (1976) Neurophysiology of the anuran visual system. In: R. Llinas and W. Precht (eds.) *Frog neurobiology*. Springer, Berlin
- Grüsser O.J. and Landis T. (1991) Visual agnosia and other disturbances of visual perception and cognition, Vol. 12. In: J.R. Cronly-Dillon (ed.) *Vision and visual dysfunction*. Macmillan, London
- Hartline H.K. and Ratliff F. (1977) Inhibitory interaction in the retina of *Limulus*. In: H. Autrum et al. (eds.) *Handbook of sensory physiology*, Vol. VII/1B. Springer, Berlin
- Heiligenberg W. (1991) Sensory control of behavior in electric fish. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1, 633–637
- Hillyard S., Mangun G.R., Woldorff M., and Luck S. (1995) Neural systems mediating selective attention. In: M. Gazzaniga (ed.) *The cognitive neurosciences*. MIT Press, Hongkong
- Hoffmann K.P., Distler C., and Erickson R. (1991) Functional projections from striate cortex and superior temporal sulcus to the nucleus of the optic tract (NOT) and dorsal terminal nucleus of the accessory optic tract (DTN) of macaque monkeys. *J. Comp. Neurol.* 313, 707–724
- Hubel D.H. (1989) *Auge und Gehirn* (1986). Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Hubel D.H. and Livingstone M.S. (1987) Segregation of form, colour, and stereopsis in primate area 18. *J. Neurosci.* 7, 3378–3415
- Hubel D.H. and Wiesel T.N. (1962) Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol. (Lond)* 160, 106–154
- Hubel D.H. and Wiesel T.N. (1965) Receptive fields and functional architecture in two non-striate visual areas (18 and 19) of the cat. *J. Neurophysiol.* 28, 229–289
- Hubel D.H. and Wiesel T.N. (1968) Receptive fields and functional architecture of monkey striate cortex. *J. Physiol. London*, 195, 421–450
- Hubel D.H. and Wiesel T.N. (1977) Ferrier lecture. Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc. R. Soc. London B* 198, 1–59
- Huber F. (1982) *Der Weg vom Verhalten zur einzelnen Nervenzelle. Studien an Grillen*. Akad. Wiss. Lit. Mainz, Nr. 3. Franz Steiner, Wiesbaden
- Isacson O. and Deacon T. (1997) Neural transplantation studies reveal the brain's capacity for continuous reconstruction. *Trends Neurosci.* 20, 477–482
- Jeannerod M. (1988) *The neural and behavioural organization of goal-directed movements*. Clarendon Press, Oxford
- Jeannerod M., Arbib M.A., Rizzolatti G., and Sakata H. (1995) Grasping objects: the cortical mechanism of visuomotor transformation. *Trends Neurosci.* 18, 314–320
- Kaas J.H. (1991) Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Ann. Rev. Neurosci.* 14, 137
- Kaas J.H. and Garraghty P.E. (1989) Cortical maps reorganization. In: G. Adelman (ed.) *Neuroscience year. Suppl. 1. Encyclopedia of neuroscience*. Birkhäuser, Boston
- Kendrick K.M. (1994) Neurobiology correlates of visual and olfactory recognition in sheep. In: R. Zayan (ed.) *Individual and social recognition. Special issue of Behav. Processes* 33 (1+2), 89–111
- Lázár G. (1989) Cellular architecture and connectivity of the frog's optic tectum and pretectum. In: J.-P. Ewert and M.A. Arbib (eds.) *Visuomotor coordination*. Plenum, New York
- Kupfermann I. and Weiss K.R. (1978) The command neuron concept. *Behav. Brain Sci.* 1, 3–39
- Libet B. (1986) Unconscious cerebral initiative and the role of conscious will in voluntary action. *Behav. Brain Sci.* 8, 529–566
- Manning A. and Dawkins M.S. (1996) *An introduction to animal behaviour*. Cambridge Univ. Press, Cambridge
- Martin A., Haxby J.V., Lalonde F.M., Wiggs C.L., and Ungerleider L.G. (1995) Discrete cortical regions associated with knowledge of color and knowledge of action. *Science* 270, 102–105
- Matsumoto N., Schwippert W.W., and Ewert J.-P. (1986) Intracellular activity of morphologically identified neurons of the grass frog's optic tectum in response to moving configurational visual stimuli. *J. Comp. Physiol. A* 159, 721–739
- Merzenich M.M., Nelson R.J., Stryker M.P., Shoppmann A., and Zook J.M. (1984) Somatosensory cortical map changes following digital amputation in adult monkey. *J. Comp. Neurol.* 224, 591–605
- Milner D.A. and Goodale M.A. (1995) *The visual brain in action*. Oxford Univ. Press, Oxford
- Milner D.A., Carey J.D.P., and Harvey M. (1994) Visually guided action and the «need to know». *Behav. Brain Sci.* 17, 213–214
- Miyashita Y. (1995) How the brain creates imagery: projection to primary visual cortex. *Science* 268, 1719–1720
- Moran J. and Desimone R. (1995) Selective attention gates visual processing in the extrastriate cortex. *Science* 229, 782–784
- Motter B.C. (1994) Neural correlates of attentive selection for color or luminance in extrastriate area V4. *J. Neurosci.* 14, 2178–2189
- Mountcastle V.B., Lynch J.C., Georgopoulos A., Sakata H., and Acuna C. (1975) Posterior parietal association cortex of the monkey: command functions for operations within extrapersonal space. *J. Neurophysiol.* 38, 871–908
- Näätänen T. (1992) *Attention and brain function*. Erlbaum, Hillsdale NJ
- Olshausen B.A., Andersen C.H., and van Essen D.C. (1993) A neurobiological model of visual attention and invariant pattern recognition based on dynamic routing of information. *J. Neurosci.* 13, 4700–4719

- O Scailidhe S.P., Wilson F.A.W., and Goldman-Rakic P.S. (1997) Areal segregation of face-processing neurons in prefrontal cortex. *Science* 278, 1135–1138
- Pawlik K. und Stapf K. (1992) Umwelt und Verhalten. Huber, Bern
- Perret D.I., Smith P., Potter D.D., Mistlin A.J., Head A.S., Milner A.D., and Jeeres M.A. (1984) Neurons responsive to faces in the temporal cortex: studies of functional organization, sensitivity to identity and relation to perception. *Human Neurol.* 3, 197–208
- Perrett D.I., Hietanen J.K., Oram M.W., and Benson P.J. (1992) Organization and functions of cells responsive to faces in the temporal cortex. *Phil. Trans. R. Soc. Lond. [Biol.]* 335, 23–33
- Plomin R. und McClearn G.E. (eds.) (1994) Nature and nurture in psychology. American Psychological Association, Washington
- Plomin R., De Fries J.C., and McClearn G.E. (1990) Behavioral genetics. Freeman, New York
- Ploog D. und Gottwald P. (1974) Verhaltensforschung: Instinkt, Lernen, Hirnfunktion. Urban & Schwarzenberg, München
- Pöppel E., Held R., and Dowling J.E. (1977) Neural mechanisms in visual perception. *Neuroscience Research Bulletin*, No. 15(3). MIT-Press, Cambridge MA
- Posner M.I. und Dehaene S. (1994) Attentional networks. *Trends Neurosci.* 17, 75–79
- Posner M.I. und Petersen S.E. (1990) The attention system of the brain. *Ann. Rev. Neurosci.* 13, 25–42
- Posner M.I., Walker J.A., Friedrich J.J., and Rafal R.D. (1984) Effects of parietal lobe injury on orienting and visual attention. *J. Neurosci.* 4, 1863–1874
- Ramachandran V.S. (1994) Phantom limbs, neglect syndromes, repressed memories, and Freudian psychology. *Int. Rev. Neurobiol.* 37, 291–334
- Rao S.C., Rainer G., and Miller E.K. (1997) Integration of what and where in the primate prefrontal cortex. *Science* 276, 821–824
- Rauschecker J.P. (1995) Compensatory plasticity and sensory substitution in the cerebral cortex. *Trends Neurosci.* 18, 36–43
- Rees G., Frackowiak R., and Frith C. (1997) Two modulatory effects of attention that mediate object categorization in human cortex. *Science* 275, 835–838
- Rees G., Frith C.D., and Lavie N. (1997) Modulating irrelevant motion perception by varying attentional load in an unrelated task. *Science* 278, 1616–1619
- Roberts H. (1996) Listen to the patients. *British Medical Journal* 313, 954–955
- Roder B., Rosler F., and Hennighaus, E. (1997) Different cortical activation patterns in blind and sighted humans during encoding and transformation of haptic images. *Psychophysiol.* 34, 292–296
- Rolls E.T. (1984) Neurons in the cortex of the temporal lobe and in the amygdala of the monkey with responses selective for faces. *Hum. Neurobiol.* 3, 209–222
- Rolls E.T. (1992) Neurophysiological mechanisms underlying face processing within and beyond the temporal cortical visual areas. *Philos. Trans. R. Soc. London [Biol.]* 335, 11–20
- Rolls E.T. (1994) Brain mechanisms for invariant visual recognition and learning. In: R. Zayan (ed.) Individual and social recognition. Special issue of *Behav. Processes* 33 (1+2), 113–139
- Sakata H., Taira M., Kusunoki A., Murata A., and Tanaka Y. (1997) The parietal association cortex in depth perception and visual control of hand action. *Trends Neurosci.* 20, 350–357
- Scheller R.H. und Axel R. (1984) Wie Gene ein angeborenes Verhalten steuern. *Spektrum Wiss.* 5/84, 72–83
- Schleidt, W.M. (1962) Die historische Entwicklung der Begriffe «Angeborenes auslösendes Schema» und «Angeborener Auslösemechanismus» in der Ethologie. *Z. Tierpsychol.* 19, 697–722
- Schürg-Pfeiffer E., Spreckelsen C., and Ewert J.-P. (1993) Temporal discharge patterns of tectal and medullary neurons chronically recorded during snapping toward prey in toads *Bufo b. spinosus*. *J. Comp. Physiol. A* 173, 363–376
- Schwippert W.W., Beneke T.W., and Ewert J.-P. (1990) Responses of medullary neurons to moving visual stimuli in the common toad. *J. Comp. Physiol. A* 167, 509–520
- Sergent S. (1994) Brain-imaging studies of cognitive functions. *Trends Neurosci.* 17, 221–227
- Shet B.R., Sharma J., Rao S.C., and Sur M. (1996) Orientation maps of subjective contours in visual cortex. *Science* 274, 2110–2114
- Singer W., Gray C., Engel A., König P., Artola A., and Bröcher S. (1990) Formation of cortical cell assemblies. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 55, 939–952
- Suga N. (1997) Parallel-hierarchical processing of complex sounds for specialized auditory function. In: M.J. Crocker (ed.) *Encyclopedia of Acoustics*. Wiley, New York
- Tanaka K. (1993) Neuronal mechanisms of object recognition. *Science* 262, 685–688
- Tanaka K., Saito H., Fukada Y., and Morioka M. (1991) Coding visual images of objects in the inferotemporal cortex of the macaque monkey. *J. Neurophysiol.* 66, 170–189
- Tinbergen N. (1951) Instinktlehre. Vergleichende Erforschung angeborenen Verhaltens. Parey, Berlin
- Tinbergen N. und Perdeck A.C. (1950) On the stimulus situation releasing the begging response in the newly-hatched herring gull chick (*Larus argentatus*). *Behaviour* 3, 1–38
- Tinbergen N. und Kuenen D. (1939) Über die auslösenden und richtunggebenden Reizsituationen der Sperrbewegung von jungen Drosseln (*Turdus m. merula* L. und *T. e. ericetorum* Turdon). *Z. Tierpsychol.* 3, 37–60
- Treisman A. (1987) Merkmale und Gegenstände in der visuellen Verarbeitung. *Spektrum Wiss.* 1/87, 72–82
- Treue S. und Maunsell J.H. (1996) Attentional modulation of visual motion processing in cortical areas MT and MST. *Nature* 382, 539–544
- Ungerleider L.G. und Haxby J.V. (1994) «What» and «Where» in the human brain. *Current Opinion in Neurobiol.* 4, 15–165
- Ungerleider L.G. und Mishkin M. (1979) Two cortical visual systems. In: D.J. Ingle, M.A. Goodale, and R.J.W. Mansfield (eds.) *Analysis of visual behavior*. MIT Press, Cambridge MA
- Van Essen D.C., Anderson C.H., and Felleman D.J. (1992) Information processing in the primate visual system: an integrated systems perspective. *Science* 255, 419–423
- Walters E.T. (1994) Injury-related behavior and neuronal plasticity: an evolutionary perspective on sensitiza-

- tion, hyperalgesia, and analgesia. *Int. Rev. Neurobiol.* 36, 325–427
- Wang G., Tanaka K., and Tanifuji M. (1996) Optical imaging of functional organization in the monkey inferotemporal cortex. *Science* 272, 1665–1668
- Wang X., Merzenich M.M., and Jenkins W.M. (1995) Remodelling of hand representation in adult cortex determined by timing of tactile stimulation. *Nature* 378, 71–74
- Weiskrantz L. (1997) Blindsight, residual vision, In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Wickelgren I. (1997) Getting the brain's attention. *Science* 278, 35–37
- Wurz R.H., Goldberg M.E., und Robinson D.L. (1982) Optischer Reiz und visuelle Aufmerksamkeit. *Spektrum Wiss.* 8/82, 92–101
- Wynne B. and Delius J.D. (1995) Sensitization to apomorphine in pigeons: unaffected by latent inhibition but still due to classical conditioning. *Psychopharmacol.* 119, 414–420
- Young P. and Yamane S. (1993) Sparse population coding of faces in the inferotemporal cortex. *Science* 256, 1327–1332
- Zeki S. (1992) Das geistige Abbild der Welt. *Spektrum Wiss.* 11/92, 54–63
- Zeki S. (1993) *Vision of the brain*. Blackwell, Cambridge
- Zieglgänsberger W. and Tölle T.R. (1993) The pharmacology of pain signalling. *Curr. Opin Neurobiol.* 3, 611–618
- Zihl J., von Cramon D., and Mai N. (1983) Selective disturbance of movement vision after bilateral brain damage. *Brain* 106, 313–340
-

Kapitel 4:

Wirkungsgefüge der Verhaltensmotivationen

4.1 Was ist Motivation?

Ein klassisches Verhaltensexperiment

Ein Haushuhn steht neben einem ausgestopften Iltis (Abb. 4.1). Es nimmt kaum Notiz von dem potentiellen Feind. Sobald jedoch im Zwischenhirn des Huhns ein bestimmter Ort über eine implantierte Elektrode elektrisch stimuliert wird, nimmt es Angriffshaltung an und droht dem Iltis. Nach Abschalten des Reizstroms bleibt das Huhn augenblicklich stehen. Hält der Reizstrom weiter an, fliegt es schimpfend davon. Was zeigen diese Experimente?

- Es gibt im Gehirn Neuronensysteme, deren Erregung Aggression motiviert
- Die Auslösewirkung eines Objekts hängt von der Verhaltensmotivation ab
- Eine Verhaltensmotivation (Aggression) kann bei Dauereinwirkung in eine andere Motivation (Flucht) umschlagen; dabei spielen Schwellwertänderungen und Gewöhnung eine Rolle

Verallgemeinernd zeigen diese Untersuchungen: Wenn von zwei Reizorten *nacheinander* zwei verschiedene Verhaltensweisen (A und B) auslösbar sind, können bei *gleichzeitiger* Stimulation der Orte folgende Reaktionsweisen auftreten: Überlagerung ($A+B$), Mittelung ($1/2 \{A+B\}$), Alternieren (A, B, A, B), Auslöschen ($[A+B] = 0$), Verändern ($[A+B] = C$), Unterdrücken (A oder B). Diese neurobiologischen Experimente vermitteln erste Einblicke in das zentralnervöse Wirkungsgefüge der Verhaltensmotivationen.

Definitionen

Verhalten ist motiviert. Unter Motivation verstehen wir die Bereitschaft zum Handeln oder

Reagieren, das heißt, durch Motivation wird Verhalten parat gehalten. So etwas kann wichtig sein, um das innere Milieu der Körperfunktionen durch physiologische Prozesse zu regeln. Wir sprechen dann von *Homöostase*. Dazu gehören Hunger, Sättigung, Durst. Es gibt auch *nichthomöostatische* Formen der Verhaltensmotivation: Sexualität sichert die Arterhaltung und Aggressivität kann dazu beitragen, das Individuum zu schützen.

Alle diese Zustände sind zu unterscheiden von Einflüssen, die auf die Handlungs- oder Reaktionsbereitschaft *kurzfristig* wirken, wie selektive Aufmerksamkeit und allgemeine Wachsamkeit («arousal»).

Verhaltensmotivationen können hierarchisch gegliedert sein und miteinander interagieren (konkurrieren). *Motivationen* sind angeboren, können jedoch konditioniert oder durch Konditionierung verstärkt oder differenziert werden.

Unter *Emotionen* wollen wir dagegen spontane Zustände und Reaktionen verstehen, die (Reiz-)Situationen unterschiedlich – positiv oder negativ – bewerten. Darauf wird in Kapitel 5 eingegangen.

4.2 Hunger und Sättigung

Kontrolle des Blutzuckerspiegels

Hunger ist angeboren, also eine Eigenschaft, die sich durch natürliche Selektion in der Evolution bewährt hat. Wann hat man Hunger? Bei «periodischen Essern», wie dem Menschen, wird Hunger durch konditionierte Zeitgeber bestimmt. Hinzu kommen konditionierte Motivationen, die – unabhängig vom Hungerzustand – das Hungergefühl steigern, wie der bekannte Bratkartoffelduft. Eßgewohnheiten müssen mit

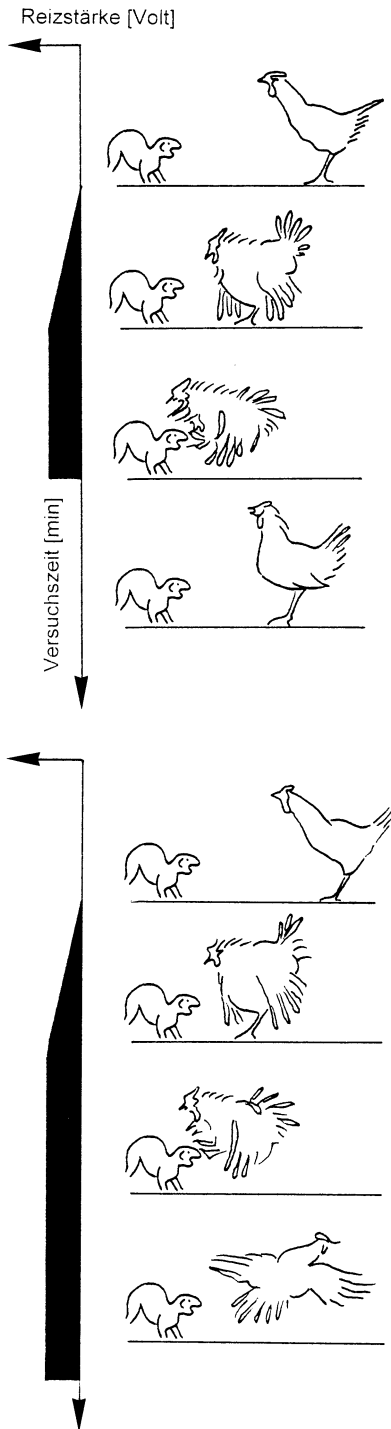


Abb. 4.1 Verhalten eines Huhns gegenüber einem ausgestopften Iltis während elektrischer Hirnreizung. (Nach E. von Holst und St. Paul 1960)

dem Nahrungsbedarf zeitlich nicht unbedingt übereinstimmen. Allerdings ist der Organismus nicht auf Eßgewohnheiten angewiesen. Er hat verschiedene Möglichkeiten, das Hungergefühl dann einsetzen zu lassen, wann es erforderlich ist.

Hunger gehört zu den homöostatischen «Trieben». Die Aufgabe kann darin bestehen, den Blutglukosespiegel auf einem konstanten Sollwert zu halten. Die Glukosekonzentration wird durch Glukoserezeptoren im Hypothalamus abgelesen. Abweichungen vom Sollwert werden als Hunger bzw. Sättigung gemeldet und können entsprechendes Verhalten (Nahrungssuche, Nahrungsaufnahme bzw. Nahrungsablehnung) auslösen. Hierin besteht die Regelung nach der *glukostatischen Theorie*.

Gibt es Appetit-Zentren?

Die Frage, ob hypothalamische Strukturen an der Regulation der Nahrungsaufnahme beteiligt sind, wurde zunächst mit Hilfe von Läsionsexperimenten an Ratten untersucht. Tatsächlich stieg nach Ausschaltung des ventromedialen Hypothalamus (VMH) bei gesättigten Tieren der Hunger so stark an, daß sie sich fast zu Tode fraßen (Abb. 4.2A). Sie litten an *Hyperphagie*. Man schloß daraus, daß die normale Funktion des VMH darin besteht, als «Sättigungszentrum» die Nahrungsaufnahme zu bremsen. Interessanterweise hatte Ausschaltung des lateralen Hypothalamus (LH) den entgegengesetzten Effekt (Abb. 4.2B). Selbst hungrige LH-defekte Ratten lehnten jegliche Nahrungsaufnahme ab. Sie litten an *Aphagie*. Man folgerte, daß die normale Funktion des LH darin besteht, als «Hungerzentrum» Hunger zu signalisieren. Wurden LH-defekte Tiere langfristig künstlich ernährt, erholten sie sich schrittweise, normales Freßverhalten stellte sich jedoch nicht mehr ein.

Elektrische Hirnstimulationen bestätigten diese «Zweizentren»-Hypothese der Freßkontrolle. Stimulation des LH führte dazu, daß gesättigte Ratten sofort zu fressen begannen, während hungrige Ratten nach VMH-Stimulation ihre Nahrungsaufnahme einstellten.

Zunächst gab es jedoch Probleme der Interpretation: 1) VMH-Läsionen zerstören gleichzeitig Fasern des ventralen noradrenergen Bündels, das im Blauen Kern (Locus

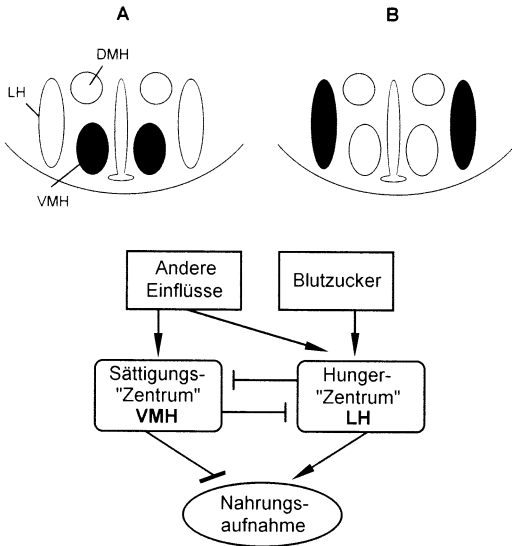


Abb. 4.2 Die Appetitzentren-Hypothese. LH, lateraler Hypothalamus; VMH, ventromedialer Hypothalamus; DMH, dorsomedialer Hypothalamus. A) Nach VMH-Läsionen sind Ratten hyperphagisch. B) Nach LH-Läsionen sind Ratten aphagisch. Unten: Glukostatische Theorie der Regelung der Nahrungsaufnahme; Pfeile: erregende Einflüsse; Linien mit Querstrich: hemmende Einflüsse. (Modifiziert nach J.A.F. Stevensen, in Ewert 1980)

coeruleus) des Mittelhirns entspringt (vgl. Abb. 5.1B). Durchtrennung dieses Bündels außerhalb des VMH löste ebenfalls Hyperphagie aus. 2) LH-Läsionen zerstören sensorische und motorische Fasern des nigro-striatalen Bündels, das vom Schwarzen Kern (Nucleus niger) des Mittelhirns zum Striatum zieht (vgl. Abb. 5.1A). Durchtrennung dieses Bündels außerhalb des LH löste Aphagie aus. Solche Einwände sind berechtigt. Sie konnten jedoch entkräftet werden, als sich zum Beispiel zeigte, daß Zell-Läsionen im VMH bzw. LH mit Hilfe von Kainsäure – die selektiv Zellen zerstört, Axone jedoch schon – Hyperphagie bzw. Aphagie herbeiführten.

Das Konzept der hypothalamischen «Appetit-Zentren» erfuhr jedoch Einschränkungen, denn Läsionen in bestimmten Bereichen der Mandelkerne (Nucleus amygdalae) führten ebenfalls zu Änderungen im Freßverhalten. Diese waren bei Affen stärker ausgeprägt als bei Katzen und bei jenen wieder stärker als bei Ratten. Insgesamt hielten die Defizite jedoch nicht so lange an wie nach hypothalamischen Läsionen. Elektrische Stimulationen in den Amygdala hatten entsprechende, den Appetit beeinflussende Effekte. Dabei konnten komplizierte Überschnei-

dungen zwischen Hunger und Durst auftreten. Stimulation der rostralen Amygdala hemmte den Appetit und aktivierte Durst. Läsion dieses Bereichs «stille» den Durst aber nicht den Hunger. Stimulation der caudalen Amygdala stillte Hunger und Durst; nach Ausschaltung des Bereichs waren die Tiere hungrig und durstig.

Insgesamt betrachtet, kann man aus allen Befunden schließen, daß die Nahrungsaufnahme durch ein komplexes System geregelt wird, in dem VMH und LH wichtige Funktionen erfüllen. Das zeigten auch elektrophysiologische Ableitungen von einzelnen hypothalamischen Neuronen. Bei hungrigen Ratten waren LH-Neurone stärker erregt als VMH-Neurone; bei satten Ratten lagen die Erregungsverhältnisse umgekehrt. Bei hungrigen Affen gingen starke Entladungen der LH-Neurone einer Futter bezogenen Verhaltensreaktion voraus, nicht dagegen bei gesättigten Affen.

Das Sollwertkonzept

LH und VMH sind Bestandteile komplexer Rückkopplungssysteme, die das Körpergewicht auf einen *Sollwert* – mit leicht steigender Tendenz – regeln. Bei Ratten wird dieser Sollwert nach kleinen VMH-Läsionen angehoben, nach kleinen LH-Läsionen dagegen gesenkt und konstant gehalten. Welches sind die *homöostatischen Fühler* in diesen Regulationsprozessen?

Hunger kann am Blutzuckerspiegel mittels *Chemorezeptoren* im LH abgelesen werden. Der LH wird aktiv, sobald der Blutzuckerspiegel den Sollwert unterschreitet. Auch die Konzentrationen von Insulin, Glukagon, Fettsäuren und Aminosäuren liefern wichtige Informationen.

Das *Glukagon-like Peptid* GLP-1 könnte an der Steuerung der Nahrungsaufnahme ebenfalls beteiligt sein. Es wirkt im Tierversuch nach Injektion in die Hirnventrikel sättigend und hemmt selbst bei hungrigen Ratten die Nahrungsaufnahme. GLP-1 vermindert die Wirkung von *Neuropeptid-Y*, das Hunger auslöst. Gegenspieler von GLP-1 sind *Exendin* und *Orexin*, die gesättigte Ratten hungrig machen. *Orexin* wird in Neuronen des LH gebildet.

Signale der Magenwand können Sättigung bereits anzeigen, bevor die Nahrungsresorption eine Sättigung herbeiführt hat. Die mit dem Abbau und der Resorption kohlenstoffreicher, proteinhaltiger Nahrung verbundene Steigerung des *Serotonin*-Spiegels im Rapheknern trägt zur Sättigung ebenfalls bei (vgl. Kap. 5.6). Als weitere Faktoren kommen die Neuropeptide Galanin, Chole-

cystokinin, Neurotensin und Bombesin in Frage, die nach der Darmtätigkeit freigesetzt werden. Nach Einnahme von *Cholecystokinin* empfindet der Mensch Sättigungsgefühl.

Auch Streß beeinflußt die Nahrungsaufnahme (vgl. Kap. 4.6). Das *Corticotropin-Releasing Hormon CRH* unterdrückt den Appetit, löst jedoch auch Angst und Aggression aus. Das verwandte *Urocortin* wirkt auf die Appetitbremse sogar stärker, ohne ängstlich oder aggressiv zu machen. Interessant ist die Tatsache, daß Ratten nach Verabreichung von Urocortin nicht seltener fressen, sondern zu den Mahlzeiten weniger aufnehmen.

Das Leptin/Neuropeptid-Y-System

Die Nahrungsaufnahme dient nicht nur der Deckung des täglichen Bedarfs an Bau- und Energiestoffen, sondern auch der Vorratshaltung in Form von Fett. Über dessen Aufbau und Abbau informiert das Proteinhormon *Leptin*, das von den Fettzellen in den Blutkreislauf abgegeben wird und zum Gehirn gelangt. Leptin wird von den Fettzellen rhythmisch in Pulsen abgegeben, wobei alle 30 Minuten ein Maximum entsteht. Die Werte liegen nachts höher als tagsüber. Leptin greift in Regulationsmechanismen ein, die unterschiedliche Körperfunktionen steuern, zum Beispiel die Nahrungsaufnahme. Am Leptinspiegel könnte der Hypothalamus den Ernährungszustand und den Energievorrat ablesen. Ist diese Regulation gestört, der Leptinspiegel zu niedrig, dann wird zuviel Nahrung aufgenommen, das Körpergewicht steigt (Obesitas, Fettsucht), der Blutzuckerspiegel wird angehoben, und die erforderliche Insulinproduktion reicht nicht mehr aus.

Es gibt Mäusemutanten, die wegen eines Gendefekts an Übergewicht leiden. Das *ob*-Gen (obese, engl. = fettstüchtig) ist identifiziert worden (Abb. 4.3A). Das von ihm codierte OB-Protein Leptin (leptos, gr. = mager) besteht aus 146 Aminosäuren. Wird übergewichtigen *Ob*-Mäusen Leptin verabreicht, dann verlieren sie bis zu 50 Prozent ihres Körpergewichts. Übergewichtige normale Mäuse magern nach Leptin-Injektion entsprechend ab. Da Leptin auch den Stoffwechsel aktiviert, steigt der Sauerstoffverbrauch, und die zuvor trägen dicken Tiere werden motorisch agil.

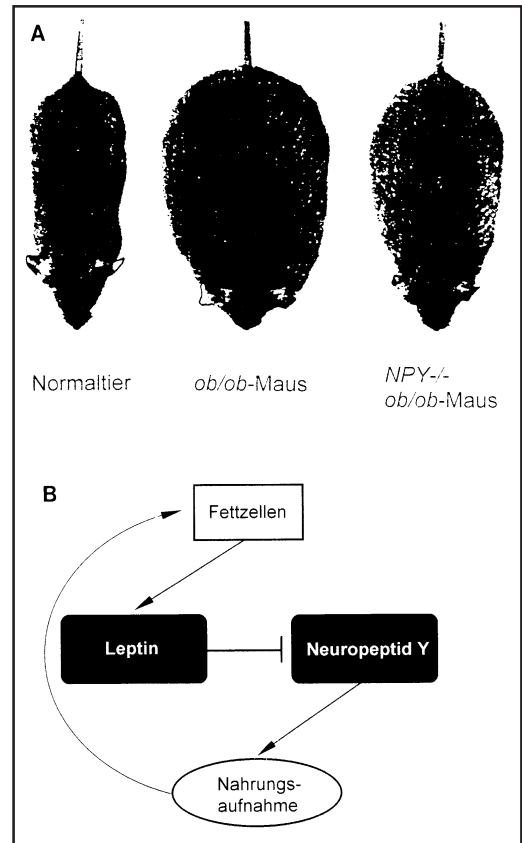


Abb. 4.3 A) Äußere Erscheinung einer normalen Maus im Vergleich zu der einer *ob/ob* Mutanten und einer *NPY-/- ob/ob* Doppelmutanten. (Nach Erickson et al. 1996). B) Der Leptin/Neuropeptid-Y-Antagonismus. Pfeile: stimulierende Einflüsse; Linie mit Querstrich: hemmender Einfluß

Das von den Fettzellen produzierte, im Blutkreislauf zirkulierende Hormon Leptin informiert das Gehirn möglicherweise über den Überfluß an Körperfett. Auf diese Weise können Nahrungsaufnahme, Stoffwechsel und endokrine Physiologie mit dem Ernährungszustand des Organismus gekoppelt werden. Bei Mäusen unterdrückt Leptin den Appetit, stimuliert den Stoffwechsel und reduziert damit das Gewicht. Folglich sind *ob/ob*-Mäusemutanten, bei denen beide Chromosomen betroffen sind und Leptin deshalb völlig fehlt, extrem hyperphagisch und dick.

Wie beeinflusst der Leptin-Spiegel bei Mäusen das Freßverhalten und den Stoffwechsel? Leptin kann einerseits direkt über Leptinrezeptoren des VMH Sättigung herbeiführen.

Als möglicher Vermittler wird andererseits das *Neuropeptid-Y* und der zugeordnete Y5-Rezeptor diskutiert (Abb. 4.3B). NPY ist im Hypothalamus weit verbreitet, zum Beispiel im paraventriculären Nucleus. Die Ausschüttung von NPY wird durch Leptin gehemmt. Entsprechend hoch ist der NPY-Spiegel bei *ob/ob*-Mäusen. Wird NPY in den Hypothalamus injiziert, so signalisiert dies Leptin-Mangel, was wiederum übermäßige Nahrungsaufnahme zur Folge hat und zur Fettsucht führt. Doppelmutanten (*ob/ob* NPY^{-/-}-Mäuse), bei denen weder Leptin noch NPY gebildet wird, sind daher deutlich weniger hyperphagisch als *ob/ob*-Mäuse (Abb. 4.3).

Auch bei Menschen führt der Ausfall von Leptin infolge eines Gendefekts auf beiden Chromosomen zur Fettsucht. Untersuchungen an Zwillingen zeigen, daß das Übergewicht zu etwa 70 Prozent auf erblicher Veranlagung beruht. Bei nicht übergewichtigen Eltern kann ein Chromosom betroffen sein. Ein entsprechendes *ob*-Gen wurde inzwischen entdeckt. Gentechnisch hergestelltes Leptin des Menschen wirkt bei Mäusen entsprechend.

Neuere Untersuchungen weisen auf Parallelen zwischen Leptin und Eßstörungen hin. Wenn die Fettpolster erschöpft sind und der Leptinspiegel eine Schwelle unterschreitet, dann schaltet der Organismus auf ein Notprogramm um, bei dem alle energieverbrauchenden Prozesse, auch die Fortpflanzung, gehemmt werden. Magersüchtige Frauen bilden zu wenig Leptin und haben Zyklusstörungen bis zum Ausbleiben der Menstruation (Amenorrhö). *Ob/ob*-Mäuse, denen Leptin fehlt, sind unfruchtbar, sie werden jedoch durch Leptingabe wieder fortpflanzungsfähig.

Es ist denkbar, daß in der Pubertät mit dem Erreichen eines kritischen Körpergewichts Leptin ein wichtiges Signal für die Geschlechtsreife liefert. Bei Knaben steigen die Leptin- und Testosteronspiegel mit dem Einsetzen der Pubertät deutlich an. Junge Hochleistungssportlerinnen, die praktisch kaum Fett ansetzen, verzögern dadurch den Beginn ihrer Pubertät.

Diese Zusammenhänge sind jedoch nicht linear und wesentlich komplexer. Auch ist der Organismus bestrebt, sein Gewicht zu halten, selbst dann, wenn Leptin «ausreichend Fett» signalisiert. Mit der Wirkung von Leptin sind daher mehrere Fragen verknüpft: Lassen sich alle an Mäusen gewonnenen Erkenntnisse auf den Menschen übertragen? Wie genau ist Leptin in den Regulationsmechanismus für das Körpergewicht eingebunden?

Da die Leptinkonzentration mit dem Körpergewicht bei Übergewichtigen steigt, der Hunger jedoch bleibt, stellt sich die Frage, ob die Leptinrezeptoren unempfindlich geworden sind. Im Blut Übergewichtiger, die abgenommen haben, können sogar höhere Leptinwerte gemessen werden als bei Normalgewichtigen gleichen Gewichts. Fraglich ist daher, ob der Leptinspiegel im Blut nicht (nur) den Fettbestand anzeigt, sondern (auch) etwas über dessen Änderung aussagt, zum Beispiel, ob der Organismus gerade ab- oder zunimmt.

Möglicherweise war der Leptinspiegel in der Evolution der Säuger – und damit beim Menschen – eher niedrig angelegt. Das ermöglichte, Energiereserven anzulegen und Hungerperioden zu überstehen. In der heutigen Zeit des Überflusses in den Industrieländern kann dies zu krankhaftem Übergewicht führen.

Appetitzügler

Die Aktivierung des mesolimbischen dopaminergen Systems trägt zum Sättigungsgefühl bei (vgl. auch Abb. 2.5, Abb. 5.1A und Kap. 5.2). Hier liegen Angriffspunkte für Appetitzügler. Medikamente, die sich vom indirekten *Dopamin-Agonisten* Amphetamin ableiten, haben jedoch nur vorübergehende Wirkung. Als Neurostimulantien bergen sie darüber hinaus ein erhebliches *Suchtpotential* und sind deshalb seit langem aus dem Handel gezogen. Da Serotonin über einen Rückkopplungsmechanismus zur Sättigung beiträgt, können *Serotonin-Agonisten* (zum Beispiel d-Fenfluramin) als Appetitzügler eingesetzt werden, was jedoch ähnliche Probleme nach sich ziehen kann (Kap. 5.6).

Neuropeptid-Y steigert das Hungergefühl über einen im Hypothalamus lokalisierten *Rezeptor Y5*. Gesucht wird nach geeigneten Substanzen, die Y5 blockieren und den Appetit von Menschen, die an Fettsucht leiden, zügeln. Inwieweit Leptin beim Menschen therapeutisch genutzt werden kann, bleibt zu prüfen.

Eßstörungen

In Deutschland sind etwa 40 Prozent übergewichtig, 16 Prozent leiden an Fettsucht, 1 Prozent sind extrem dick. In den USA sind etwa 30 Prozent der Einwohner übergewichtig und geben jährlich mehrere Milliarden Dollar aus, um ihr Übergewicht – zum Beispiel durch Trimmen – zu reduzieren. Der Body-Mass-Index berechnet sich nach der Formel

BMI =	$\frac{\text{Körpergewicht in kg}}{(\text{Körpergröße in m})^2}$
BMI < 18:	Magersucht
= 18–20:	Tendenz zur Magersucht
= 20–25:	Normalbereich
= 26–30:	Tendenz zum Übergewicht
= 31–35:	mittleres Übergewicht
> 35:	schweres Übergewicht

Risiken des Übergewichts sind Herz-Kreislauf-erkrankungen, Bluthochdruck, Herzinfarkt, Schlaganfall, Venenleiden, Leberverfettung, Diabetes, Gallensteine, Gicht, Gelenkbeschwerden. Fettleibigkeit kann bei Menschen verschiedene Ursachen haben. Kohlenhydratreiche, proteinhaltige Kost wirkt infolge Erhöhung des Serotoninspiegels beruhigend und antidepressiv: «Freude am Essen» (vgl. Kap. 5.6). Auch dies könnte ein gewisses Suchtpotential bergen. Hinzu kommen genetische Veranlagungen und psychosoziale Faktoren.

Beim Menschen sind Fettsucht (Obesitas), Essensablehnung (Anorexie) und Eßanfälle nach freiwilliger extremer Diät (Bulimie) auf psychologische und organische Faktoren zurückzuführen. Psychologische Auslöser für Anorexie und Bulimie sind überspitzte Vorstellungen von dem eigenen Schlankkeitsideal und die Sorge, davon abweichen zu können. Hierbei werden – nach Unterschreiten einer Wahrnehmungsschwelle – die physiologischen Folgen (skelett-hafte Abmagerung sowie Störung der Hypothalamus/Hypophysen- und Nebennieren-Systeme) nur noch unzureichend realisiert.

4.3 Durst

Osmometischer Durst

Ebenso wie Hunger ist Durst homöostatisch ausgerichtet. Hierbei gilt es, die Zellsaftkonzentrationen der intra- und extrazellulären Flüssigkeiten – beim Menschen 70 bis 75 Prozent des Körpergewichts – konstant zu halten. Der Organismus muß ständig vor Dehydrierung, infolge Transpiration und Harnausscheidung, bewahrt werden. Wasserbedürfnis tritt beim Menschen bereits bei 0,8 Prozent Wasserverlust auf. Es wird durch Durst angezeigt und durch Trinken von osmotisch geeigneten Flüssigkeiten gestillt. Aber auch eine Verminderung der

Speichel- und Harnflüssigkeitssekretion kann der Dehydrierung in begrenztem Maße entgegenwirken. Wie wird das Durstsystem angesprochen (Abb. 4.4)?

Durst kann an der Zellsaftkonzentration (dem osmotischen Wert) abgelesen werden. Den zellulären Wasserverlust zeigen Osmorezeptoren an, die im lateralen Hypothalamus (LH) und vor allem in der lateralen präoptischen Region des Zwischenhirns lokalisiert sind. Im Tierversuch ließ sich dort durch entsprechende lokale Injektion von hypertonischer Kochsalzlösung Durst auslösen.

Hypovolämischer Durst

Der Verlust extrazellulärer Flüssigkeit kann durch das Absinken des Blutvolumens registriert werden. Dafür gibt es zwei Meßfühler. Die Barorezeptoren messen die Abnahme des Gefäßdrucks der Venen in Nachbarschaft des Herzens. Ihre Meldungen werden an den LH weitergegeben, der Durst signalisiert. Gleichzeitig wird aus dem Hypophysenhinterlappen das antidiuretische Hormon Vasopressin freigesetzt, das den Harndrang hemmt.

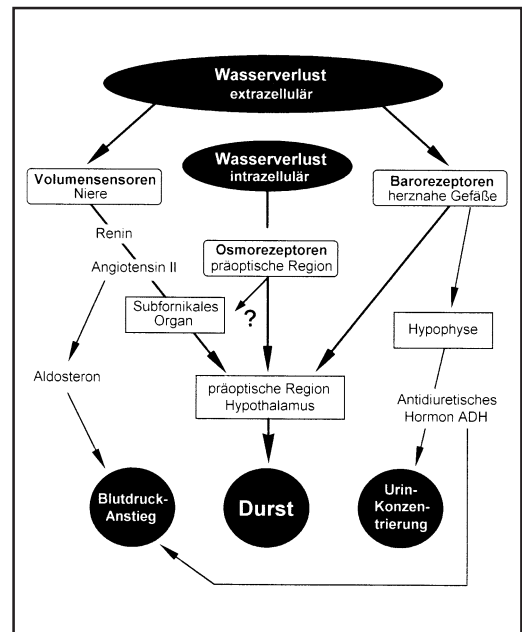
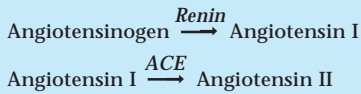


Abb. 4.4 Wege der Auslösung von Durst

Der andere Meßfühler gehört zum Angiotensin-System, das den Blutdruck regelt. Bei Abfall des Blutplasmavolumens und des arteriellen Blutdrucks wird in den Nieren Renin in die Blutbahn abgegeben. Dieses Enzym startet die Bildung von Angiotensin II auf folgendem Wege:



(ACE = angiotensin converting enzyme). Angiotensin II veranlaßt, daß der Wasserverlust durch Trinken ausgeglichen und das Blutplasmavolumen sowie der Blutdruck angehoben werden. Dadurch wird die Reninfreisetzung rückwirkend reduziert.

Übrigens liegt im Angiotensin-System der Angriffspunkt für blutdrucksenkende Medikamente, die das Enzym ACE hemmen. Da durch diese ACE-Hemmer das Durstgefühl gebremst wird, muß für ausreichende Flüssigkeitszufuhr gesorgt werden.

Angiotensin-II-Rezeptoren für Durst befinden sich hauptsächlich im subfornikalen Organ des dritten Hirnventrikels, das seinerseits die laterale präoptische Region stimuliert. Hier scheinen die Schaltkreise für osmometischen und hypovolämischen Durst zusammenzulaufen. Experimentell konnte bei Vertretern verschiedener Wirbeltiergruppen nachgewiesen werden, daß Mikro-Injektionen von Angiotensin II in diesen Hirnbereich Durst auslösen.

Interessanterweise wird die Flüssigkeitsaufnahme eingestellt, bevor die aufgenommene Flüssigkeit resorbiert und in den entsprechenden Regelungsprozessen zentralnervös registriert worden ist. Diese Vorabmitteilung stammt von Osmo- und Volumensensoren des Magens und des Dünndarms.

4.4 Sexualmotivation

Sexuelle Festlegung

Sexualität dient der Arterhaltung. Im Gegensatz zu Hunger und Durst gehört sie zu den nichthomöostatischen «Trieben». Sexualmotivation wird durch ein komplexes Zusammenwirken von sensorischen, neuronalen und hormonellen Prozessen gesteuert.

Bei Säugern ist das Geschlecht genetisch festgelegt. Beim Menschen heißt die Kurzformel des diploiden weiblichen Chromosomensatzes 44+XX, des männlichen 44+XY. Die männlichen und weiblichen primären und sekundären Geschlechtsmerkmale werden durch Hormonsysteme gesteuert (Hormon-Induktion). Das ist nicht bei allen Wirbeltieren unbedingt der Fall. Bei Alligatoren kann die Geschlechtsdifferenzierung von der Temperatur abhängen, mit der die Eier bebrütet werden (Thermo-Induktion). Die zu den Lippfischen gehörenden Blauköpfe *Thalassoma bifasciatum* sind von Geburt an weiblich. Das stärkste Weibchen differenziert sich zum auffällig gezeichneten Männchen, führt den Schwarm an und verteidigt ihn im Revier des Korallenriffs. Unterliegt es im Kampf mit einem Raubfisch, differenziert sich ein anderes erwachsenes körperlich entsprechend robustes Weibchen zum Männchen («Umwelt»-Induktion). Über die auslösenden Faktoren ist wenig bekannt. Daß hierbei Sexualhormone eine Rolle spielen können, zeigen eindrucksvoll Versuche mit Testosteron-haltigem Wasser, in dem sich weibliche Fische zu paarungsbereiten Männchen entwickeln können.

Männliche Differenzierung

Über das Geschlecht entscheiden beim Menschen in der 7. und 8. Schwangerschaftswoche Geschlechtschromosomen und Hormone. Auf dem für die männlichen Geschlechtsmerkmale verantwortlichen Y-Chromosom befindet sich als Hauptschalter für die Geschlechtsbestimmung das SRY-Gen (sex determining region Y chromosome). Der von ihm regulierte Testis (Hoden) determinierende Faktor TDF läßt in der 8. Schwangerschaftswoche aus indifferenten Keimdrüsen die Hoden entstehen (Abb. 4.5). Sie produzieren zwei Hormone

- das aus den Sertoli-Zellen sezernierte *Anti-Müller-Hormon* verhindert die Entwicklung des Müllerschen Gangs und unterbindet damit die Entstehung innerer weiblicher Geschlechtsorgane (Eileiter, Gebärmutter, Scheide)
- das aus den Leydig-Zellen sezernierte männliche Sexualhormon *Testosteron* veranlaßt in einer kritischen sensiblen Phase (um die 14. Schwangerschaftswoche) die Ausbildung des *Wolfschen Gangs*, aus dem sich die inneren männlichen Geschlechtsorgane entwickeln: Samenleiter, Samenblase, Prostata

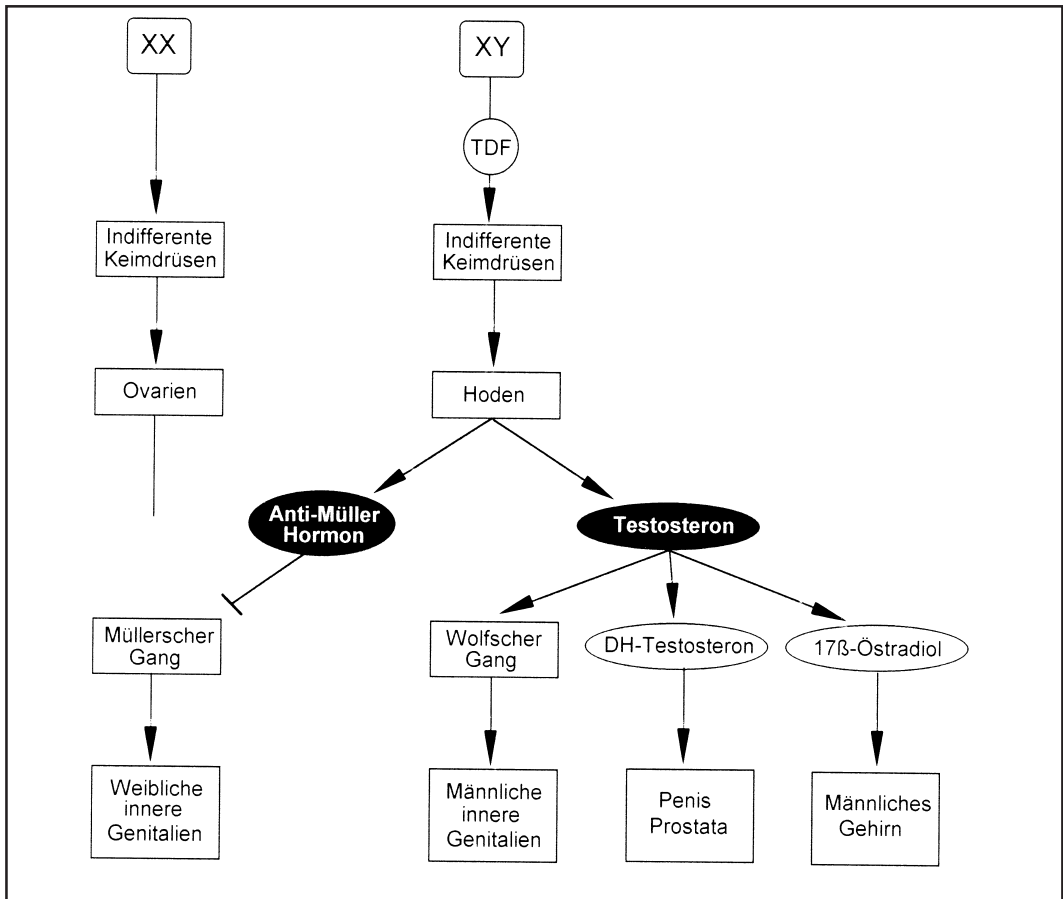


Abb. 4.5 Wege der Geschlechtsdifferenzierung

Abkömmlinge des Testosterons – Dihydro(DH)-Testosteron und 17β -Östradiol (Abb. 4.7) – gelangen in den Blutkreislauf und leiten an bestimmten Zielorten weitere geschlechtsspezifische Reaktionen ein. Hierzu gehört die Prägung von Neuronenschaltungen des Gehirns für männliches Verhalten im sexuell dimorphen Nucleus durch 17β -Östradiol und die Differenzierung des Penis und der Prostata durch DH-Testosteron. Dazu tritt das betreffende Hormon in die zugeordneten Zellen ein, bindet sich an einen Rezeptor (Transportprotein), dringt mit ihm zusammen in den Zellkern ein und sorgt dort durch Genaktivierung für die Produktion der erforderlichen Enzymproteine und für die Induktion zugeordneter geschlechtsspezifischer physiologischer Prozesse. Die äußeren Geschlechtsorgane (Penis, bzw. Schamlippen und Klitoris) differenzieren sich in beiden Ge-

schlechtern aus derselben indifferenten Geschlechtsanlage in der 7. bis 12. Schwangerschaftswoche, die männlichen jedoch nur in Anwesenheit von DH-Testosteron.

Daß die Anwesenheit von Testosteron in der sensiblen Phase für die Ausprägung männlicher Geschlechtsmerkmale entscheidend ist, zeigen sehr eindrucksvoll Experimente an Ratten, bei denen diese Phase kurz nach der Geburt liegt. Eine zu dieser Zeit kastrierte genetisch männliche Ratte wird mangels Testosteron femininisiert. Entsprechend wird eine genetisch weibliche Ratte nach Testosteron-Behandlung in dieser Phase maskulinisiert.

Während der Pubertät sezerniert der Hoden Testosteron und verleiht Gehirn und Körper die adulten männlichen Merkmale. Hier liegen Angriffspunkte für Doping-Substanzen. Testosteron fördert bei Männern und Frauen die Erythrocytenbildung im Blut, erhöht somit die Sauerstoffaufnahme und Durchblutung der Or-

gane und regt dadurch das Muskelwachstum und die Leistungsfähigkeit der Muskulatur an.

Weibliche Differenzierung

Im weiblichen Geschlecht differenzieren sich die Ovarien zu Eierstöcken, ein Prozeß, der beide X-Chromosomen voraussetzt. Aus dem *Müllerschen Gang* entstehen Eileiter (Ovidukt), Gebärmutter (Uterus) und Scheide (Vagina). Die Prägung von Neuronenschaltungen des Gehirns für weibliches Verhalten und die Differenzierung der äußeren weiblichen Geschlechtsorgane erfolgen nur in Abwesenheit von Testosteron.

Während der Pubertät sezernieren die Eierstöcke *Östrogen*, das die Bildung der Brüste, Erweiterung der Hüften und die Reifung der Ge-

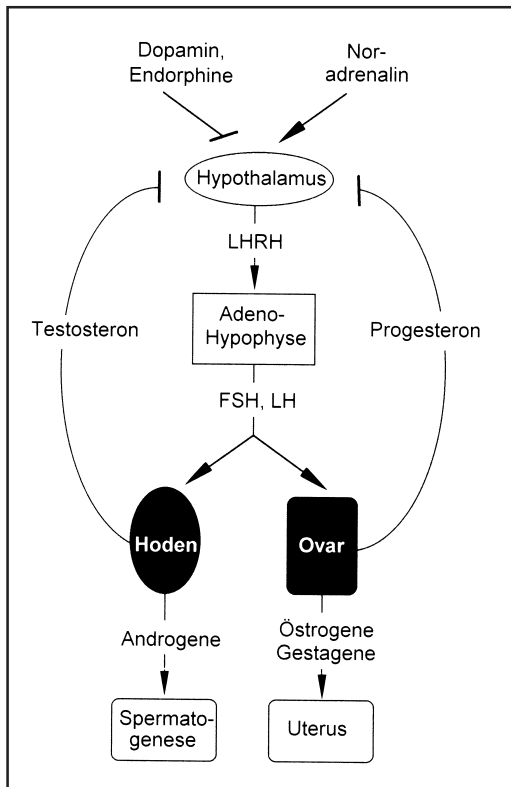


Abb. 4.6 Steuerung der Eifollikelreifung im weiblichen Geschlecht und der Spermatogenese im männlichen Geschlecht durch Follikel Stimulierendes Hormon FSH und Luteinisierendes Hormon LH; LHRH, Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon. Pfeile: stimulierende Einflüsse; Linien mit Querstrich: hemmende Einflüsse

nitalien in Gang setzt. Übrigens produzieren weibliche und männliche Keimdrüsen auch geringe Mengen des Sexualhormons des anderen Geschlechts.

Nach der Pubertät produziert die Hypophyse sowohl im männlichen als auch im weiblichen Geschlecht der Säuger *Luteinisierendes Hormon Releasing Hormon* (LHRH). Dieses wiederum regt im Hypophysenvorderlappen die Ausschüttung von Luteinisierendem Hormon (LH) und Follikel-Stimulierendem Hormon (FSH) an (Abb. 4.6). Die Produktionsraten und Wirkungen von LH und FSH sind in beiden Geschlechtern jedoch unterschiedlich.

Beim Mann ist die Ausschüttung konstant. FSH sorgt für die Reifung der Samenzellen in den Hoden und LH für die Bildung von Testosteron. Der Testosteronspiegel regelt die weitere Freisetzung von LHRH.

Bei der Frau ist die Ausschüttung pulsativ und zyklisch. FSH und LH stimulieren das Follikelwachstum in den Ovarien, die Östrogenproduktion und die Ovulation (Eisprung). Der nach der Ovulation aus dem Follikel hervorgehende Gelbkörper produziert Progesteron, das den LH- und FSH-Spiegel wieder senkt.

Auf die LHRH-Zellen wirken auch verschiedene Neurotransmitter und Neuromodulatoren. *Dopamin* oder *Endorphine* hemmen die LH/FSH-Freisetzung und damit die Testosteronproduktion. Dies führt zum Verlust sexueller Motivation bei männlichen Heroinsüchtigen (vgl. Kap. 5.3). *Noradrenalin* stimuliert die LH/FSH-Ausschüttung, was den Testosteronanstieg bei Siegern nach Rankämpfen erklärt (vgl. Kap. 4.6).

Gendefekte und Sexualität

Der Mensch – und mit ihm alle Säuger – sind von «Mutter Natur» aus in gewissem Sinne weiblich angelegt. Werden keine Hoden induziert, dann wird kein Anti-Müller-Hormon und kein ausreichendes Testosteron gebildet und aus den Geschlechtsanlagen entwickelt sich «zwangsläufig» die weibliche Form. Verschiedene, beim Menschen höchst selten auftretende Gendefekte können die sexuellen Differenzierungen unterschiedlich beeinflussen. Dies gibt Aufschluß über die Einflüsse verschiedener Faktoren während der sexuellen Entwicklung (vgl. hierzu Abb. 4.5):

1. Wenn im männlichen Geschlecht infolge eines Gendefekts keine *Androgen-Rezeptor-proteine* gebildet werden (Häufigkeit 1:20000), dann produzieren die Hoden zwar Testosteron, dies kann jedoch seine verschiedenen Wirkungen nicht mehr entfalten. Aus dem Wolffschen Gang bilden sich keine inneren männlichen Geschlechtsorgane. Auch die Behaarung im Geschlechts- und Achselbereich unterbleibt später. Zwangsläufig bilden sich äußere weibliche Geschlechtsorgane und -merkmale, jedoch keine inneren, denn das Anti-Müller-Hormon ist anwesend. Die genetisch männlichen Personen haben weitgehend den Phänotypus einer Frau und verhalten sich entsprechend weiblich.
2. Androgene werden auch von den Nebennierenrinden produziert, eine Quelle, aus der das weibliche Geschlecht diese Hormone bezieht. Bei einem Gendefekt (Häufigkeit 1:14000) kommt es zum *adrenogenitalen Syndrom*. Infolge einer Enzymstörung kann die Nebennierenrinde nicht mehr Cortisol produzieren. Unter Ausbildung einer Nebennierenrinden-Hyperplasie steigt dafür in

der Nebennierenrinde die Produktion von Androgenen an. Insgesamt wird zuviel davon hergestellt, was sich vor allem auf den weiblichen Embryo sehr negativ auswirkt

- männliche äußere Geschlechtsorgane entstehen, jedoch keine inneren, denn der Wolffsche Gang entwickelt sich nicht, da zum kritischen Zeitpunkt die erforderlichen Androgene fehlen
- mangels TDF können keine Hoden gebildet werden
- weibliche innere Geschlechtsorgane entstehen, da mangels Hoden kein Anti-Müller-Hormon ausgeschüttet werden kann
- das Gehirn wird maskulinisiert

Als Therapie erhalten genetische Frauen, die an diesem Syndrom leiden, Cortisol und Androgen-Antagonisten, wobei letztere die sekundären weiblichen Geschlechtsmerkmale fördern und das Gehirn femininisieren sollen. Die Frauen sind nach chirurgischer Rekonstruktion der äußeren Geschlechtsorgane zwar gebärfähig, tendieren jedoch in ihrer sexuellen Orientierung in Richtungen bisexuell oder homosexuell (lesbisch).

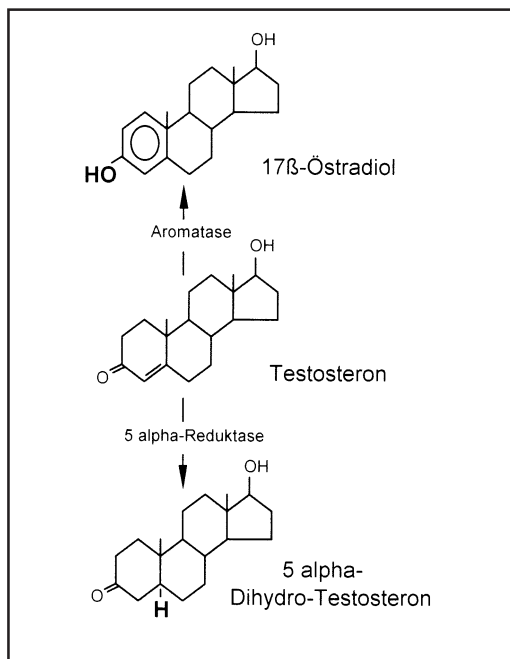


Abb. 4.7 Synthese von Dihydro-Testosteron bzw. 17β-Östradiol aus Testosteron

3. Das Enzym *5-alpha-Reduktase* wandelt Testosteron in 5-alpha-DH-Testosteron um (Abb. 4.7). Fehlt dieses Enzym aufgrund eines Gendefekts, dann entwickeln sich im männlichen Geschlecht weibliche äußere Geschlechtsorgane und -merkmale. Die Differenzierung der Prostata unterbleibt. Die Entwicklung des Müllerschen Gangs ist durch das Anti-Müller-Hormon der Hoden unterdrückt. Das Gehirn wird männlich geprägt unter dem Einfluß von 17β-Östradiol, das aus Testosteron mittels Aromatase entsteht. Auch wenn die genetisch männlichen Kinder – von den Eltern als solche unerkant – wie Mädchen erzogen werden, dominieren männliche Verhaltensmerkmale.
4. Beim *Turner-Syndrom* (Häufigkeit 1:5000) enthalten die Geschlechtschromosomen nur ein X Chromosom. Mangels zweiten X Chromosoms können dann keine Eierstöcke und mangels Y Chromosom und fehlendem TDF-Faktor keine Hoden gebildet werden. Die inneren weiblichen Geschlechtsorgane sind funktionslos. Da Testosteron fehlt, entwickeln sich weibliche äußere Geschlechtsorgane. Auch das Gehirn erhält eine weibliche Differenzierung.

Genomische Prägung

Während das Geschlecht durch die Geschlechtschromosomen festgelegt wird, gibt es Erbanlagen, die nur vom Vater oder von der Mutter stammen. Die Ausprägung der Merkmale hängt davon ab, ob die Allele (einander entsprechende Erbanlagen) von der Mutter oder vom Vater vererbt werden. Beispiel hierfür sind zwei Erbkrankheiten, das Prader-Willi-Syndrom PWS [Zwergwuchs, kleine Hände und Füße, Korpulenz, geistige Behinderung] und das Angelman-Syndrom AS [Normalwuchs, geistige und motorische Behinderung, unkontrolliertes Lachen]. Die beiden unterschiedlichen Syndrome beruhen auf derselben Deletion eines bestimmten Orts auf Chromosom 15. Erbt ein Kind dieses Chromosom vom Vater, entwickelt es PWS; stammt es von der Mutter, entsteht AS. Offenbar werden bestimmte Gene in jeder Generation, je nach dem, ob sie sich in einem weiblichen oder männlichen Organismus befinden, mit einem männlichen bzw. weiblichen «Stempel» versehen, also geprägt: genomic imprinting. In der Folgegeneration wird dieser Stempel gelöscht und entsprechend des Geschlechts des Individuums neu geprägt.

Wie Gene geprägt werden, ist noch nicht genau bekannt. Auf jeden Fall spielt hierfür das Anhängen von Methylgruppen ($-CH_3$) an die Nucleotide bestimmter Chromosomenorte eine wichtige Rolle. Neuerdings wurden Tests entwickelt, mit denen sich bei Neugeborenen am genetischen Methylierungsmuster das Auftreten von PWS oder AS prognostizieren läßt, was anders schwer möglich ist. Die Kenntnis väterlicher und mütterlicher Prägungsmuster könnte auch bei der Gentherapie wichtig sein, wenn gewünscht wird, daß verpflanzte Gene im Empfänger dauerhaft wirksam sein sollen.

Bei der väterlichen und mütterlichen Vererbung spielen auch extrachromosomale Gene der Mitochondrien des Cytoplasmas der Zelle eine Rolle. Da die Eizelle wesentlich mehr Cytoplasma in die Zygote einbringt als das Spermium, werden bei unterschiedlichen mitochondrialen Genotypen die Nachkommen den mitochondrialen Genotyp der Mutter erben.

Einfluß von Sexualhormonen auf das Gehirn

Was ist an einem Gehirn weiblich bzw. männlich? Klassische Experimente an Ratten weisen

darauf hin, daß männliche und weibliche Verhaltensweisen in den Gehirnen beiderlei Geschlechts abgerufen werden können. Die vor dem Hypothalamus liegende mediale präoptische Region spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Wurde Ratten in diese Region Testosteron mit Hilfe einer Miniatursonde injiziert, dann antworteten Tiere beiderlei Geschlechts mit mütterlichem Verhalten. Sie bauten ein Nest und trugen aus dem Nest gefallene Junge wieder ein. Diese Fürsorge konnte derart gesteigert sein, daß auch ein erwachsenes Tier ersatzweise wie ein Junges behandelt wurde. Wenn Testosteron bei Männchen oder Weibchen weiter lateral in die präoptische Region injiziert wurde, entwickelten beide männliches Sexualverhalten, indem sie versuchten, mit einer anderen Ratte – egal welchen Geschlechts – zu kopulieren. Nach Injektion von Testosteron zwischen den medialen und lateralen Hypothalamus entwickelte sich mütterliches und männliches Mischverhalten: Männchen oder Weibchen kümmerten sich um die Jungen, trugen sie umher und versuchten gleichzeitig, andere erwachsene Ratten zu besteigen.

Diese Befunde legen zwei wichtige Schlußfolgerungen nahe

- die neuronalen Schaltkreise für männliches und weibliches Verhalten sind in den Gehirnen beiderlei Geschlechts angelegt
- bei der geschlechtlichen Differenzierung und Prägung im Gehirn wird die Schaltung des anderen Geschlechts unterdrückt und die des eigenen gebahnt
- männliche und weibliche Steroidhormone können – konzentrationsabhängig – die Wirkung des anderen imitieren

Prinzip der Sparsamkeit

Es ist erstaunlich, daß die Natur gerade im Spektrum der Sexualhormone hinsichtlich Weiblichkeit und Männlichkeit ihr Prinzip der Sparsamkeit in verschiedener Weise unter Beweis stellt: 1. Die Steroidhormone (zum Beispiel Testosteron und Östrogen) unterscheiden sich chemisch nur geringfügig. 2. Auf die Produktion der Hormone LH und FSH, die in beiden Geschlechtern wirksam sind, wurde bereits eingegangen. 3. Die Schiene der Sexualdifferenzierung ist primär weiblich angelegt. 4. Im

männlichen Geschlecht schlüpft Testosteron zwecks Maskulinisierung des Gehirns in Gestalt von 17 β -Östradiol sogar in ein sexualhormonell «weibliches Gewand». Wird Östradiol weiblichen Ratten experimentell nach der Geburt in der sensiblen Phase verabreicht, dann wirkt es auf das Gehirn und das Verhalten sogar stärker maskulinisierend als Testosteron.

Das wirft Fragen auf. Wenn das weibliche Sexualhormon Östradiol Neuronenschaltungen für männliches Verhalten prägt, wie ist dann das weibliche Neugeborene vor dem Östrogen der mütterlichen Plazenta geschützt? Bei Ratten und Mäusen hat man ein Östradiol-bindendes alpha-Fetoprotein entdeckt, das während der ersten drei Wochen nach der Geburt im Blut und in der Cerebrospinalflüssigkeit anwesend ist. Es gibt Hinweise darauf, daß weibliche Hirndifferenzierung schwache Östradiol-Konzentration mütterlichen Östradiols voraussetzt. Relativ hohe Konzentrationen von Östradiol – nach Umwandlung aus Testosteron der Hoden zusammen mit dem mütterlichen Östradiol – bewirken dagegen männliche Hirndifferenzierung.

Dementsprechend gibt es in den Gehirnen beiderlei Geschlechts Östrogenrezeptoren. Man findet sie weit verteilt in Neuronen des limbischen Systems und in Strukturen, die mit diesem System in Verbindung stehen, dort hauptsächlich in der medialen präoptischen Region. Allerdings scheinen die Wirkungsmechanismen der Sexualhormone nicht nur bei Nagetieren und Primaten teilweise unterschiedlich zu sein, sondern auch Artenunterschiede aufzuweisen.

Sexuell dimorpher Nucleus

Die mediale präoptische Region ist Teil eines Steuersystems für sexuelle Motivation. In dieser Region gibt es einen Bereich, der im männlichen Geschlecht etwa doppelt bis dreifach so groß ist wie im weiblichen. Er heißt daher sexuell dimorpher Nucleus der präoptischen Area SDN-POA (Abb. 4.8). Seine unterschiedliche Differenzierung hängt mit dem Testosteronspiegel während einer sensiblen Phase zusammen. Verabreicht man weiblichen Ratten gleich nach der Geburt Testosteron, dann erreicht ihr SDN-POA etwa männlichen Umfang. Beim Menschen haben Kinder beiderlei Geschlechts bis zu 4 Jahren nach der Geburt etwa gleich viele Zellen im

SDN-POA. Danach stirbt ein Teil der Neurone bei Mädchen bzw. Frauen ab, während sie bei Männern bis zum Alter von 45 bis 50 Jahren erhalten bleiben. Später werden sie beim Mann reduziert, was vermutlich mit dem altersbedingt sinkenden Testosteronspiegel zusammenhängt.

Cerebrale Steuerung des Paarungsverhaltens

Weibliche und männliche Säuger zeigen bei der Kopulation ihrem Körperbau angepaßte geschlechtstypische Paarungsmuster. Diese werden zentralnervös gesteuert und sensorisch kontrolliert. Am Sexualverhalten sind verschiedene Hirnbereiche beteiligt.

Die mediale präoptische Region ist für die *heterosexuelle Kopulation* zuständig. Elektrische Stimulation dieser Region löst bei Rhesusaffen Peniserektion aus. Nach Läsion der Region findet Kopulation mit Weibchen nicht mehr statt, wohl aber Masturbation.

Die mediale präoptische Region und der laterale ventromediale Hypothalamus bilden eine neural/hormonale Steuerzentrale für sexuelle *Motivation*. Befindet sich eine weibliche Ratte in Paarungsstimmung, dann zeigen ihre Neurone hier entsprechend hohe Entladungsaktivität. Der temporale Cortex ist an der Auswahl des geeigneten Sexualobjekts beteiligt. Verbindungen zur präoptisch/hypothalamischen Region und – über somatosensorische Neurone des Mittelhirns – zum Rückenmark stellen den

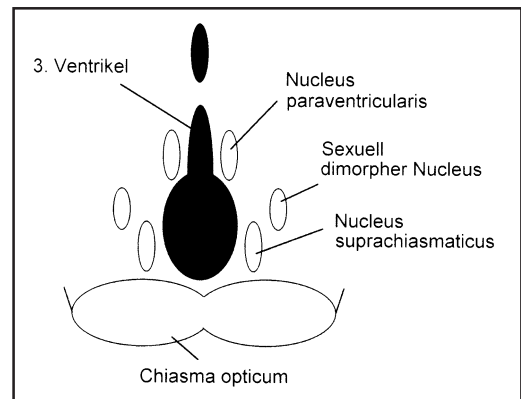


Abb. 4.8 Schematischer Querschnitt (Ausschnitt) durch die präoptische Region des Hypothalamus und Topographie des sexuell dimorphen Nucleus SDN-POA

Anschluß zur Paarungs-Motorik her: Lordosestellung (Hohlkreuz) des Weibchen bzw. Begattungs- und Genitalreflexe des Männchen.

Für das vorbereitende (appetitive) Sexualverhalten der männlichen Ratte, also für die Paarungsstimmung, sind Bereiche des ventralen Striatum und die basolateralen Amygdala ausschlaggebend, aber auch der Nucleus accumbens. Der Nucleus accumbens, als Bestandteil des Limbischen Systems, und das ventrale Striatum erhalten dopaminerge Eingänge aus dem ventralen Tegmentum des Mesencephalon (vgl. Kap. 5.1). Man spricht daher von einem *mesolimbischen System*. Vom Striatum aus bestehen Verbindungen zur Motorik (vgl. Kap. 6.3). Behandelt man ein Rattenmännchen mit Dopamin-Antagonisten, zum Beispiel dem Neuroleptikum Chlorpromazin oder Clozapin, dann vermindert sich die Libido ganz erheblich, ohne jedoch die Kopulationsfähigkeit und -technik einzuschränken.

Bei Ratten besteht das Grundschemata der Paarung darin, daß das Männchen von hinten auf das Weibchen steigt. Auf diese Berührungsreize antwortet das Weibchen mit der *Lordosestellung*: Krümmung ihres Rückens, verbunden mit dem Senken des Kopfes und dem Abspreizen beider Beinpaare. Dieses Verhaltensmuster wird vermittelt durch Rückenmarksreflexe, die von der retikulären Formation der Medulla oblongata, dem zentralen Höhlengrau des Mittelhirns und dem lateralen vestibulären Nucleus kontrolliert werden. Das Lordose-Verhalten wird durch *Östradiol* motiviert, durch *Progesteron* aufrechterhalten und durch *Oxytocin* beendet.

Der Cortex und das Limbische System wirken *koordinierend* und *modulierend* in Verbindung mit der präoptisch/hypothalamischen Steuerzentrale. Frontaler und somatosensorischer Cortex integrieren sensorische und motorische Informationen für die adäquate Ausführung des Verhaltensmusters. Olfaktorische Einflüsse können – über die Amygdala zur medialen präoptischen Region geleitet – die sexuelle Motivation steigern. Für die Modulation des männlichen Sexualverhaltens spielen zudem hemmende Verbindungen von den basolateralen Amygdala zur präoptischen Region eine Rolle. Reduzierung dieser Hemmung, zum Beispiel nach Amygdala-Läsion, steigert die Paarungsmotivation bis hin zur sexuellen Hyperaktivität.

Geschlechtsspezifische Unterschiede und sexuelle Orientierung

Geschlechtsspezifische Unterschiede bei Mann und Frau werden häufig im Zusammenhang mit der Redegewandtheit und dem visuell-räumlichen Vorstellungsvermögen diskutiert (vgl. Kap. 7.8). Es gibt verschiedene andere Kriterien, für die *geschlechtsspezifische Unterschiede* statistisch belegt sind:

Kriterien	weiblich : männlich
Anorexia nervosa	93 : 7
Bulimi	75 : 25
Schizophrenie	27 : 73
Angst-Neurosen	67 : 33
Depressionen	63 : 37
Multiple Sklerose	58 : 42
Autismus	29 : 71
Stottern	29 : 71
Dyslexie	23 : 77

Nach einer Studie in Holland tritt *Transsexualität* bei Männern häufiger auf als bei Frauen, d.h. Mann-zu-Frau 1:11 900; Frau-zu-Mann 1:30 400. Transsexuelle meinen, sexuell in der falschen «Hülle» zu stecken. Statistisch signifikant ist die Tatsache, daß die meisten Transsexuellen auf Partner ihres eigenen Geschlechts ausgerichtet sind, was auf ähnliche, jedoch bislang unbekannte Ursachen hinweist.

Geschlechtsspezifische Unterschiede im Hypothalamus werden verantwortlich gemacht für

- Fortpflanzung (z.B. Menstrueller Zyklus bei Frauen)
- Geschlechtsidentität (sich als Mann oder Frau fühlen)
- sexuelle Orientierung (Hetero- oder Homosexualität)

Die sexuellen Weichen werden beim Menschen im Gehirn vor der Geburt gestellt. Beim Embryo herrscht zunächst die feminine Ausrichtung vor (Abb. 4.5). Unter dem Einfluß des SRY-Gens programmieren im männlichen Geschlecht die androgenen Hormone der Keimdrüsen die maskuline Richtung.

Homosexuelle Neigungen könnten daher durch zu hohe Androgenkonzentrationen in den kritischen prägenden Phasen der Embryonalentwicklung bei der Frau oder durch zu geringe beim Mann erklärt werden. Genetische Fakto-

ren haben zweifellos Einfluß auf die sexuelle Orientierung (wie Untersuchungen an Zwillingen zeigen), aber auch Hormone, worauf der relativ hohe Prozentsatz bisexueller und lesbischer Mädchen mit adrenogenitalem Syndrom (Nebennieren-Hyperplasie) hinweist. Es wird vermutet, daß extremer mütterlicher Streß während der Schwangerschaft, verbunden mit Reaktionen ihres Nebennierenrindensystems, das Auftreten von Homosexualität bei Jungen fördert. Streßhormone (Cortisol) wirken sich zwar nicht auf die Entwicklung der männlichen Keimdrüsen des Embryos aus, möglicherweise aber auf die geschlechtsbezogene Differenzierung des Gehirns. Allerdings bleibt – im Gegensatz zur Streßbelastung, die in den Industrieländern zunehmend ansteigt – der Anteil homosexuell orientierter Menschen mit 1 bis 4 Prozent relativ stabil.

Der sexuell dimorphe Nucleus der präoptischen Area (SDN-POA) ist das hervorstechendste geschlechtsspezifische Merkmal (Abb. 4.8). Die Unterscheidung beginnt beim Menschen nach dem 4. Lebensjahr. Der SDN-POA ist bei Männern etwa doppelt so groß wie bei Frauen, bei männlichen Ratten 3- bis 8fach größer als bei weiblichen. Läsionen in dieser Region beeinträchtigen bei männlichen Ratten Komponenten des männlichen Verhaltens. Es besteht eine positive Korrelation zwischen dem Volumen des SDN-POA, dem Testosteronspiegel und der männlichen sexuellen Aktivität.

Beim Menschen ändert sich die Anzahl der Zellen in dieser Region im Laufe des Alters. Die Unterschiede sind bei Männern und Frauen zwischen 60 und 70 am geringsten. Der SDN-POA von 60jährigen Männern entspricht zellzahlmäßig dem von 20jährigen Frauen. Die wiederholt geäußerte Vermutung, daß sich auch die hetero- oder homosexuelle Orientierung von Männern im Volumen oder in der Zellanzahl des SDN-POA ausdrückt, konnte bis jetzt nicht eindeutig experimentell belegt werden.

Unterschiede in der sexuellen Orientierung zeigen sich dagegen im suprachiasmatischen Nucleus SCN (Abb. 4.8), und zwar in seinem Vasopressin-enthaltenden Abschnitt. Während sich das Gehirn entwickelt, spielen für die spätere sexuelle Orientierung vermutlich die Vasopressin-enthaltenden Neurone durch Interaktion mit Testosteron, Aromatase, Östrogenen

und Sexualhormon-Rezeptoren eine wichtige Rolle. In diesem Kernabschnitt unterscheidet sich die Anzahl der Zellen statistisch signifikant zwischen gleichaltrigen hetero- und homosexuellen Männern. Die Größenverhältnisse dieses Kerns ändern sich jedoch im Verlauf des Alters sehr stark bei Mann und Frau. Im Alter zwischen 13 und 30 Jahren ist er bei Männern doppelt so groß wie bei Frauen, zwischen 40 bis 65 kehrt sich das Verhältnis um, und die Unterschiede gleichen sich aus nach dem 65. Lebensjahr. Dementsprechend mag die Stärke der sexuellen Orientierung bei Mann und Frau altersbedingt schwanken.

Der SCN ist bekanntlich zuständig für den zirkadianen Rhythmus (Kap. 5.7). Männliche Ratten zeigten nach Behandlung mit dem Aromatase-Hemmer (der die Bildung von 17 β -Östradiol unterdrückt) in der späten Dunkelphase eine Vorliebe für Weibchen, während sie in der frühen Dunkelphase Männchen bevorzugten.

Die Möglichkeit, daß unterschiedliche sexuelle Orientierung neurobiologisch begründet ist, steht im Gegensatz zu einer häufig vertretenen Meinung, homosexuelles Verhalten sei eine vom Willen abhängige Störung des Sexualtriebs.

Sexualdimorphismus der Vokalisation

Bei Knaben kommt es im Laufe der Pubertät zu einer Änderung der Stimmlage (Stimmbruch). Der Larynx erweitert sich unter dem Einfluß von Testosteron.

Eine zum Teil formal vergleichbare Entwicklung der Tonlage zeigt sich bei männlichen Fröschen. Ihre Fähigkeit zum Paarungsruf beruht auf Testosteronprägung. Jungtiere des amerikanischen Ochsenfroschs *Rana catesbeiana* beherrschen bereits den Paarungsruf, der sich hauptsächlich aus einem Hochtonanteil und einem Tieftonanteil zusammensetzt. Die Hochtonlage liegt mit 14000–15000 Hz für die paarungsbereiten adulten Weibchen richtig, die Tieftonlage ist jedoch mit 500 Hz zu hoch, sie signalisiert «zu jung». Die Weibchen überhören daher die Rufe der Jungfrösche. Die Tieftonanpassung vollzieht sich langsam im Zuge des Körperwachstums. Mit dem Heranwachsen vergrößert

bern die Schallblasen unter dem Einfluß von Testosteron ihr Volumen, so daß Tieftöne von 200–300 Hz produziert werden, die vom Timbre her den Weibchen geschlechtsreife Männchen signalisieren und sie anlocken.

Auch bei Singvögeln stellen Paarungsgesänge spezifisch männliche Sexualverhaltensmuster dar. An Zebrafinken und Kanarienvögeln konnte gezeigt werden, daß diese Gesänge durch bestimmte Bereiche des Telencephalon (RA-, HVc-, X-Region) kontrolliert werden (Abb. 4.9). Diese Bereiche existieren zwar auch beim nicht singenden Weibchen, sie sind jedoch beim Männchen wesentlich stärker ausgeprägt. Das betrifft sowohl die Anzahl der Neurone, als auch die Zellgröße und die Dichte der Zellschichten. So ist die X-Region bei männlichen Kanarienvögeln deutlich stärker entwickelt als bei weiblichen. Bei weiblichen Zebrafinken ist sie kaum erkennbar, doch sind prinzipiell alle Zelltypen und Verbindungen des Gesangsystems vorhanden.

Beim Männchen übt 17β -Östradiol in einer frühen sensiblen Entwicklungsphase spezifische induktive Effekte auf die telencephalen Gesangneurone aus und macht sie dafür empfänglich, im adulten Alter auf Testosteron zu reagieren. Die Gesangsaktivität der Männchen setzt relativ hohe Testosteronkonzentrationen im Blut voraus. Weibliche adulte Zebrafinken können unter Testosteron-Einwirkung singen, wenn ihnen als frisch geschlüpfte Küken Pellets von 17β -Östradiol unter die Haut implantiert worden waren. Sie sangen jedoch nicht, wenn sie als Küken DH-Testosteron erhielten. Das bedeutet, daß 17β -Östradiol für die cytoarchitektonische und physiologische Differenzierung des männlichen telencephalen Gesangsystems verantwortlich ist.

Fraglich ist wieder, auf welche Weise in der Zeit, in der bei Männchen Östradiol-Prägung stattfindet, bei den Weibchen das Östradiol inaktiviert wird.

(POA) angeschaltet, sobald das Muttertier sensorischen Kontakt mit ihren Jungtieren hat. Die von diesen «immediate early genes» ausgelösten Proteine bringen andere Gene in Aktion, wodurch das adäquate Säuglingspflegeverhalten über die POA ausgelöst wird. Fällt das *fosB*-Gen in «Knock-out»-Mäusemüttern aus, ignorieren oder vernachlässigen sie ihre Jungen. Interessanterweise bestanden keine Unterschiede zwischen der Mutante und der Wildtyp-Maus in der olfaktorischen Sensibilität, der Milchproduktion und der Bildung von Oxytocin und Progesteron. Zur Frage, ob auch bei Menschen Säuglingspflege genetisch kontrolliert wird, ist es interessant zu wissen, daß Menschen das *fosB*-Gen besitzen.

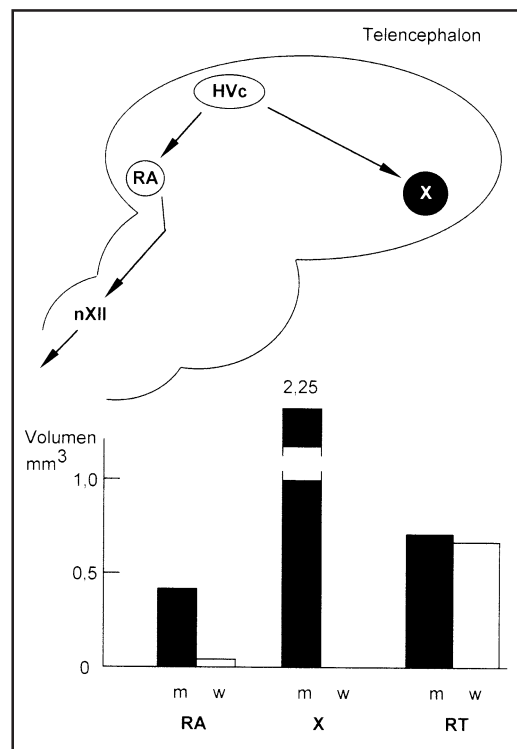


Abb. 4.9 Sexualdimorphismus im Gesangssystem von Zebrafinken *Poephila guttata*. Oben: Schematischer Querschnitt durch das Vogelgehirn (rechte Hemisphäre). HVc, Hyperstriatum ventrale pars caudale; RA, Nucleus robustus archistriialis; X, X-Region; nXII, Nucleus des 12. Hirnnerven. Unten: Volumen der Gesangsregionen RA und X bei männlichen (m) und weiblichen (w) Zebrafinken; zum Vergleich: Nucleus rotundus (RT), der an der Vokalisation nicht beteiligt ist. (Modifiziert nach Nottebohm et al. 1976; Nottebohm and Arnold 1976, in Ewert 1980)

Pflegeverhalten bei der Aufzucht

Auf die Frage, ob das Fürsorgeverhalten von Müttern ihren Jungen gegenüber angeboren ist, gibt die Verhaltensgenetik eine Antwort. Bei Mäusen werden Gene, die zur *fos*-Familie gehören, in Neuronen der präoptischen Region

Wie wirkt sich das Fürsorgeverhalten der Mäusemütter auf die Entwicklung der Nachkommen aus? Die ersten 10 Tage nach der Geburt bilden eine besonders sensible Phase für Mutter-Kind-Interaktionen, die sich lebenslang auf die Jungen auswirken können. Während dieser Phase hat mütterliche Fürsorge (Streichleinheiten wie Lecken, Kraulen und Pflegen) positiven Einfluß auf die Entwicklung der Hypothalamus/Hypophysen-Nebennieren-Systeme und deren Antworten auf Streß im Alter. Die in früher Jugend «bemutterten» Tiere werden – gegenüber Vergleichsgruppen mit reduzierter mütterlicher Fürsorge – als Erwachsene mit Streß besser fertig. Sie zeigen geringere Werte für die Streßhormone Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH), Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) und Glucocorticoid. Gleichzeitig ist in ihrem Hippocampus die Anzahl der Glucocorticoid-Rezeptoren angestiegen, was die hemmende Rückwirkung auf die CRH-Produktion effizienter macht. Die wenig bemutterten Kontrolltiere neigen dagegen bei Streß zu erhöhtem anhaltenden Glucocorticoid-Spiegel, was sich in verminderter Testosteronproduktion, Beeinträchtigung des Immunsystems und Förderung neurodegenerativer Prozesse bemerkbar macht (vgl. Kap. 4.7).

Eine andere Art der Fürsorge bei der Aufzucht zeigen manche Singvögel. Der Dotter ihrer Eier enthält mütterliche Androgene, deren Konzentration in der Folge der gelegten Eier ansteigt. Das heißt, die zuerst gelegten, älteren Eier enthalten am wenigsten Testosteron. Offenbar hat dies Einfluß auf das spätere Verhalten und die soziale Stellung der Jungtiere. Je höher der Testosterongehalt im Ei, desto stärker wird das Muskelwachstum gefördert, umso schneller und standfester sind die Küken später bei der Fütterung. Möglicherweise handelt es sich hierbei um ein Regulativ, das den jüngeren Vögeln erlaubt, sich den älteren Geschwistern gegenüber zu behaupten. Ein solcher Einsatz für die Nachkommen ist jedoch auch mit Kosten für Energie verbunden, was bei ausreichendem Nahrungsangebot kein Problem ist, in knappen Zeiten jedoch problematisch werden kann. Zweifellos hat die Mutter – falls die Versorgung der Eier mit Androgenen eingestellt wird – die Möglichkeit, schwache Küken individuell bei der Fütterung zu bevorzugen.

Frühe Erfahrungen und Partnerwahl

Es wird über Untersuchungen berichtet, in denen neugeborene Ziegen von Schaf-Ammenmüttern und neugeborene Schafe von Ziegen-Ammenmüttern aufgezogen wurden. Als die Adoptivtiere geschlechtsreif waren, interessierten sich die männlichen unter ihnen bei der Partnerwahl stets für Angehörige der fremden Art. Die weiblichen Tiere dagegen wählten nur zur Hälfte die andere Spezies. Obwohl diese Untersuchungen für kein einheitliches «Prägungskonzept» sprechen (vgl. auch Kap. 3.1), könnten sich aus diesen Beobachtungen wichtige Gesichtspunkte ergeben, die bei der Auswilderung von Tieren zu bedenken sind.

Klassische Konzepte der Prägung bei Vögeln gingen davon aus, daß frühe Erfahrung Einfluß auf die Partnerwahl ausübt. Nach heutigen Erkenntnissen scheinen solche Erfahrungen eher zu bestimmen, mit wem sich adulte Vögel nicht paaren werden. Nach dem Erreichen der Geschlechtsreife wählen Vögel Partner, die jenen ähnlich sind, mit denen sie aufgezogen wurden, sie wählen jedoch nicht dieselben. Auf diese Weise wird Inzucht vermieden. In der frühen Entwicklung bevorzugen junge Tiere Bekanntes, später dagegen in Abstufungen Neues.

Analogien früher Erfahrungsmechanismen scheint es auch bei Menschen zu geben. Kinder, die in einem Kibbutz aufwachsen, tendieren dazu, Partner zu wählen, die nicht derselben Gemeinschaftssiedlung angehören. Sie lehnen es ab, kontextbezogene «Geschwister» zu heiraten.

Sexualpheromon-Prägung

Bei sozialen Interaktionen spielen neben visuellen, akustischen und taktilen Komponenten auch olfaktorische Signale eine wichtige Rolle. Neben der Riechschleimhaut der Nase befindet sich bei den meisten Wirbeltieren ein zweites Geruchsorgan als «Nebennase», das wohl bevorzugt auf Pheromone in den Funktionskreisen der Sexualität und Aggression anspricht. Es handelt sich um das Jacobsonsche Organ (Vomeronasalorgan), das über den Vomeronasalnerven mit dem akzessorischen olfaktorischen Nucleus des Telencephalon verbunden ist. Wenn Katzen Pheromone wittern, lecken

sie die Stoffe aus der Luft und befördern sie mit der Zunge zum Jacobsonschen Organ. Bei diesem «Flehmen» ziehen sie häufig eine seltsame Grimasse. Kater reagieren stärker auf sexuelle, Katzen dagegen mehr auf territoriale Duftmarken. Das Jacobsonsche Organ ist beim menschlichen Fetus noch ausgebildet, verkümmert dann jedoch im Verlauf der Entwicklung. Ob es als Relikt bei Erwachsenen noch eingeschränkt funktionstüchtig sein könnte, ist fraglich.

Weibliche Mäuse prägen bei der Paarung den Pheromonduft ihres Geschlechtspartners. Die Prägung setzt 4–6 Stunden Anwesenheit des männlichen Pheromons voraus. Für die Gedächtnisbildung ist die erste neuronale Relaisstation des vomeronasalen Riechsystems (im akzessorischen olfaktorischen Bulbus) maßgebend. Assoziiert wird das Pheromonsignal in Anwesenheit von Noradrenalin. Die noradrenergen Fasern gehören einem System an (Nucleus coeruleus; vgl. Abb. 5.1B), das Situationen identifiziert, die für das Überleben wichtig sind und Instruktionen für die Speicherung verhaltenswichtiger sensorischer Informationen liefert. Das Weibchen behält den Duft ihres Männchens einige Wochen lang im Gedächtnis und kann es somit von den Duftnoten anderer Männchen unterscheiden. Falls diese Prägung unterbleibt, kommt es in Gegenwart anderer Männchen zum Schwangerschaftsabbruch.

Körpergeruch und Sex

Wie ist es zu erklären, daß eine schwangere Maus, die sich an den Geruch ihres Männchens nicht erinnern kann, eine Fehlgeburt erleidet, sobald sie ein anderes Männchen riecht?

Das hängt unter anderem mit der Partnerfindung der Mäuse zusammen. Bei der Fortpflanzung ist Vielfalt der Gene gefragt. Es ist daher sinnvoll, hierüber vorher Bescheid zu wissen. Darüber gibt der spezifische Körpergeruch Auskunft, der nicht allein mit dem Jacobsonschen Organ, sondern auch mit der Nase wahrgenommen wird. Wie ist das zu erklären? Das persönliche Duftprofil wird bei Mäusen durch Gene eines Bereichs auf dem Chromosom 17 kodiert, der auch die Individualität der Körperzellen durch bestimmte Glyko-

proteid-Konfigurationen an der Zelloberfläche festlegt.

Das Immunsystem vermag mit Hilfe dieser «Selbst»-Erkennung zwischen Körpereigenem und Körperfremdem zu unterscheiden. Die Gene gehören dem Haupt-Gewebeverträglichkeits-Komplex (major histocompatibility complex, MHC) an, der bei der Maus als H-2- und beim Menschen als HLA-Region (auf Chromosom 6) bekannt ist (vgl. Kap. 4.7). Er weist gegenüber anderen Chromosomenabschnitten die größte strukturelle Verschiedenartigkeit auf und hat die höchste Mutationsrate.

Daß die immunologische «Schutzmarke» und die persönliche «Duftmarke» beide von der Komplexität des MHC profitieren, beweisen Knochenmark-Transplantationen an Mäusen, bei denen nicht nur der H-2-Typ sondern auch der Körpergeruch des Spenders auf den Empfänger übertragen wurde.

Geruchliche Erkennung genetischer Unterschiede wirkt der Inzucht entgegen. Weibliche Mäuse bevorzugen Männchen, deren H-2-Typ vom eigenen abweicht, da er unähnliche Erbanlagen signalisiert. Dies erhöht für die Nachkommen die Vielfalt in der H-2-Region im Kampf gegen Krankheitserreger.

Kehren wir zur einleitenden Frage zurück. Der Mäuse-Embryo ist bis zu 4 Tage nach der Befruchtung noch nicht an der Gebärmutter angeheftet. Diese Zeit wird gebraucht, damit sich der Hormonhaushalt des Muttertiers auf die Einnistung des Embryo als «immunologischen Fremdkörper» vorbereitet. Dazu muß sich die Maus den H-2-Typ seines Vaters, also ihres Paarungspartners, merken. Kann sie es nicht, wird allein durch den H-2-spezifischen Uringeruch anderer Männchen ihr Hormonhaushalt derart gestört, daß der Embryo abgestoßen wird.

Wie steht es mit der MHC-spezifischen Geruchserkennung bei anderen Säugern? Ratten können im Dressurversuch den Geruch von Mäusen am H-2-Typ unterscheiden. Es ist möglich, daß Hunde Menschen an ihrem HLA-Typ erkennen. Vielleicht können auch Menschen untereinander ihren HLA-Typ riechen. Es wird über eine Studie berichtet, in der 44 männliche Studenten zwei Nächte lang T-Shirts trugen, ohne Deodorants zu benutzen. Von 49 Studentinnen, die unter diesen T-Shirts geruchlich wählen sollten, bevorzugten die meisten den

Geruch jener Träger, deren HLA-Typ von ihrem eigenen stark abwich. Bei 18 Frauen, die sich eher für Duftnoten entschieden, die ihrem eigenen HLA-Typ näher kamen, stellte sich heraus, daß sie die Pille (Ovulationshemmer) eingenommen hatten. Bei allem Vorbehalt, die solchen Untersuchungen gegenüber zunächst angebracht sind, könnte also die Möglichkeit bestehen, daß sich manche Ehepartner aus gutem Grund «nicht riechen können».

Auf der sensorischen Seite setzt diese hochselektive Geruchsunterscheidung eine immense olfaktorische Differenzierungsfähigkeit voraus. Hierfür gibt es bei uns in der Riechschleimhaut der Nase (Regio olfactoria) ca. 30 Mio. Sinneszellen, die alle 4 Wochen absterben und aus Basalzellen neu gebildet werden. Der Duftstoff geht mit den Cilien der Sinneszellen eine Bindung ein. Da die Duftstoffe meist hydrophob (wasserunlöslich) sind, werden sie zum Beispiel bei Ratten mit einem Odorant-bindenden Protein besprüht, das in Drüsen der seitlichen Wand des Nasengangs gebildet wird. Dieses hydrophile Trägerprotein erleichtert Duftstoffen den Zugang durch die hydrophile Riechschleimhaut zu den Rezeptoren der Cilien. Die Rezeptoren gehören zur Superfamilie der G-Protein-gekoppelten Rezeptoren.

Ein Rezeptormolekül (Antennenmolekül) besteht aus einer Polypeptidkette, die die Zellmembran schlaufenartig an sieben Stellen durchspannt. In den kreisartig angeordneten sieben Trans-Membran-Domänen (7TMD) wird das Duftmolekül gebunden. Die hohe Empfindlichkeit der Sinneszellen erfordert Verstärkermechanismen in Form von ein bis zwei G-Protein gesteuerten Signalkaskaden.

1. Kaskade: → Duftstoff → Rezeptor → G-Protein
→ Adenylatzyklase → cAMP
→ Phosphorylierung von Kationenkanälen der Zellmembran → Natriumionen-Einstrom
→ Membranerregung (Depolarisation)
2. Kaskade: → G-Protein → Phospholipase C (PLC)
→ Inositoltriphosphat (IP₃) → Ionenkanalregulierung der Zellmembran

Darauf folgt die Inaktivierung des Rezeptors durch cAMP-abhängige Proteinkinase A (PKA). Sodann wird cAMP durch Phosphodiesterase umgewandelt. Der Duftstoff selbst wird durch Enzymsysteme des endoplasmatischen Retikulum hydroxyliert (Cytochrom P₄₅₀ Mono-Oxygenasen) und dann durch Bestückung mit Zuckermolekülen (Transferase-Enzyme) aus dem Verkehr gezogen.

Das Gehirn der Säuger kann etwa 10000 verschiedene Duftstoffmoleküle unterscheiden.

Man schätzt, daß es ca. 1000 verschiedene Rezeptorproteine im Riechepithel gibt, die speziell von entsprechend vielen Genen codiert werden. Ein vergleichbarer genetischer Aufwand auf Sinneszelebene besteht in keinem sensorischen System (die Retina besitzt nur 4 bis 5 verschiedene Photorezeptor-Typen), so daß man davon ausgehen kann, daß wesentliche Schritte der Duftunterscheidung bereits im Riechepithel stattfinden.

4.5 Aggressivität

Auslöser und Verhaltensmuster

Aggressivität hat – ebenso wie Sexualität – keine homöostatische Ausrichtung. Angriff und Verteidigung dienen in kritischen Situationen der Erhaltung des Individuums und erhöhen damit die Fitness der Art. Aggressives Verhalten kann in verschiedenen Situationen auftreten

- zwischen männlichen Tieren derselben Spezies
- zwischen weiblichen Tieren derselben Spezies
- bei einem Muttertier, das Junge betreut
- aus Angst
- aus Schmerz
- durch Reviereindringlinge
- durch Beute

Zum Teil vergleichbare Aggressionsauslöser gibt es beim Menschen.

Aggression kann sich bei Säugern in unterschiedlichen Verhaltensmustern äußern wie Droh-Mimik, Droh-Gestik, aggressive Vokalisation oder Zubeißen. Grundformen aggressiven Verhaltens sind angeboren, wie zum Beispiel der Urschrei. Solche phylogenetisch erworbenen Verhaltensmuster können durch Lernen unterdrückt, modifiziert oder durch andere Muster ersetzt bzw. ergänzt werden. Die Auslöser wirken besonders in Anwesenheit relativ hoher Androgenspiegel. Allgemein scheint daher bei männlichen Tieren die Aggressionschwelle niedriger zu liegen als bei weiblichen. Stiere und Hengste besitzen relativ hohe Testosteronspiegel. Dementsprechend friedfertig sind Ochsen (kastrierte Stiere) und Wallache (kastrierte Hengste). Sie werden nach Testosteronbehandlung jedoch wieder temperamentvoll und angriffsfreudig.

Cerebrale Repräsentation

Aggressives Verhalten ist in verschiedenen Hirnbereichen repräsentiert und im zentralen Wirkungsgefüge der Triebe gesichert. Dazu gehören Strukturen des Mittelhirns, des Hypothalamus, des telencephalen limbischen Systems und des Cortex. Jede dieser Strukturen steuert und wichtet aggressives Verhalten unter einem bestimmten Aspekt. Die Mittelhirnstufe ist an der Steuerung grundlegender motorischer Muster beteiligt. Der Hypothalamus vermittelt zwischen neuronalen und hormonellen Reaktionen, fügt eine objektorientierte Komponente zum Verhaltenskomplex und bestimmt das Aggressionsmuster. Der Nucleus amygdalae der limbischen Stufe zügelt aggressives Verhalten und paßt es der jeweiligen Situation an. Diese Modulationsfähigkeit wird bei Primaten erweitert durch die Mitwirkung corticaler Areale (präfrontaler Cortex, orbitaler frontaler Cortex, vorderer temporaler Cortex).

Das Ineinandergreifen der verschiedenen Systeme mit ihren verteilten Rollen soll an zwei Beispielen erläutert werden, dem Angriffsverhalten von Katzen und der vokalen Aggression bei Totenkopffaffen.

Angriffsverhalten

Katzen zeigen Ratten gegenüber zwei Angriffsmuster: Typ-1 ist die stark emotional geleitete affektive Attacke; Typ-2 ist die Biß-Attacke (Beute-Attacke), die Katzen auch beim normalen Beutefang zeigen, die hier jedoch nicht durch Hunger motiviert ist. Diese Verhaltensmuster lassen sich durch elektrische Stimulation des medialen Hypothalamus (affektive Attacke) oder des lateralen Hypothalamus (Beute-Attacke) auslösen. Prinzipiell können diese Muster noch auftreten, wenn die Hypothalamusbereiche ausgeschaltet worden sind. Beide Typen fallen jedoch aus, wenn das zentrale Höhlengrau des Mittelhirns (affektive Attacke) bzw. das ventrale Tegmentum des Mittelhirns (Beute-Attacke) beidseitig verletzt wurde. Das bedeutet, daß die motorischen Verhaltensmuster auf Mittelhirnebene organisiert werden (Musterstrukturen), während der Hypothalamus kontrolliert, objektorientiert und motiviert. Hier erfolgt eine übergeordnete Musterstrukturierung.

Der Hypothalamus erhält seinerseits verschiedene Einflüsse von den Amygdala. Durch elektrische Reizung der ventrolateralen Amygdala wird affektive Aggression motiviert. Nach Läsionen dieses Bereichs sind Katzen aggressionslos. Läsionen der medialen Amygdala dagegen fördern (enthemmen) Beuteaggression.

Die Aggressionsschwelle ist hormonell beeinflussbar. Testosteron wurde bereits erwähnt. Das zu den Streßhormonen zählende Corticotropin Releasing Hormon (CRH) senkt die Angst- und Aggressionsschwelle. Aggressives Verhalten ist auch vom Serotonin- und Noradrenalin Spiegel abhängig. Man hat gefunden, daß eine Punktmutation in jenem Gen, das die Monoaminoxidase MAO-A codiert, mit aggressivem Verhalten einhergeht. MAO-A baut Serotonin und Noradrenalin ab. Durch ihr Fehlen steigt der Serotonin/Noradrenalin-Spiegel an. Dies wurde an transgenen Mäusen bestätigt.

Vokale Aggression

Bei der intraspezifischen Aggression lassen sich die Rufe von Totenkopffaffen in drei Kategorien zusammenfassen

- Drohrufe von dominierenden Tieren, die vor allem dann geäußert werden, wenn deren Dominanz in Gefahr ist
- Schreirufe von weniger selbstüberzeugten Tieren in Abwehr- und Protestsituationen, eine Mischung aus Furcht und Aggression ausdrückend
- Mobbingrufe als aggressiver Ausdruck einer Gruppe von Tieren gegenüber einem Außenseiter, die zum Beispiel dazu dienen, eine Kampfgruppe zusammenzustellen

Die akustische Struktur dieser Rufe ist genetisch bestimmt, das heißt die *Motorik* muß nicht erlernt werden, im Gegensatz zu den *Auslösemechanismen*, die ein hohes Lernpotential aufweisen.

Wo im Gehirn sind diese Rufkategorien repräsentiert? Wie werden sie koordiniert und gezielt eingesetzt? Hierüber geben elektrische Hirnstimulationen Auskunft (Abb. 4.10). Durch Stimulation des Hirnstamms (mediale retikuläre Formation der Medulla oblongata, Pons) können künstlich klingende Rufe ausgelöst werden (Abb. 4.10C). Läsionen in diesen Bereichen führen zum Erlöschen der gesamten Rufauslösung. Demnach ist der Hirnstamm für die

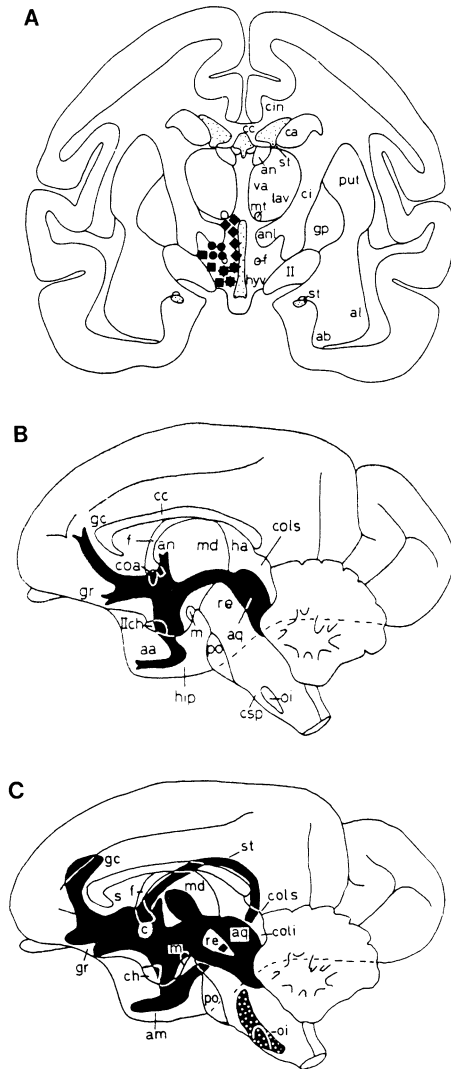


Abb. 4.10 Zentralnervöse Kontrolle der vokalen Aggression beim Totenkopfpaffen. **A)** Orte im Hypothalamus, von denen aus durch elektrische Stimulation Drohrufe (Kreissymbole), Schreireufe (Quadratsymbole) und Mobbingrufe (Sternsymbole) ausgelöst werden konnten. **B)** Hirnstimulationsorte für Aggressionsbereitschaft. **C)** Hirnstimulationsorte für natürliche art-spezifische Rufe; von den meisten Orten war gerichtete Aggression auslösbar, von der punktierten Region künstlich klingende Laute. Wichtige Abkürzungen: aa, Area anterior amygdalae; ab, Nucleus basalis amygdalae; al, Nucleus lateralis amygdalae; aq, Griseum periaqueductale; cc, Corpus callosum; cols, Colliculus superior; f, Fornix; gc, Gyrus cinguli; hip, Hippocampus; hyv, Nucleus ventromedialis hypothalami; m, corpus mamillare; oi, Nucleus olivaris anterior; re, Formatio reticularis tegmenti; st, Stria terminalis. (Kombiniert aus Ploog und Gottwald 1974; Jürgens 1983)

grundlegenden Motorkoordinationen der Vokalisation – Kehlkopf, Atmung, Stimme, Klang – verantwortlich.

Stimulationen des mesencephalen Höhlengrau lösen dagegen natürlich klingende Rufe aus. Lokale Läsionen führen zum Ausfall eines Ruftyps, nicht jedoch zum Ausfall des gesamten Rufespektrums. Folglich ist das mesencephale Höhlengrau an der Aktivierung bestimmter artspezifischer Rufmuster beteiligt. Wir sprechen von Rufmusterstrukturen. Hier werden verschiedene Aggressions-Motivationen (zum Beispiel Dominanz, Mobbing) auf «obere» Anweisung hin arrangiert. Dazu müssen entsprechende Informationen aus verschiedenen Hirnregionen zusammentreffen.

Woher stammen diese Informationen? Infrage kommen vor allem der Hypothalamus, die Amygdala und der Cortex. Was die Hypothalamusstufe betrifft, weisen Hirnstimulationsexperimente darauf hin, daß dort verschiedene Bereiche jeweils einem Typ aggressiver Vokalisation (Droh-, Schrei-, Mobbingrufe) zugeordnet sind (Abb. 4.10A).

Da es sich hierbei um übergeordnete Rufmusterstrukturen handelt, stellt sich die Frage, wie die Vokalisations-auslösende Hirnstimulation vom Tier selbst bewertet wird. Das läßt sich mit Hilfe einer Versuchsanordnung untersuchen, in der der Affe selbst den Schalter für die Hirnstimulation betätigt. Er hat hierbei die Wahl, mit einem von drei Schaltern bei sich – je nach Elektrodenposition – entweder Droh-, Schrei- oder Mobbingrufe auszulösen oder dies zu unterlassen. Interessanterweise wurde Schreien und Mobbing als unangenehm empfunden und gemieden, während Drohen hin und wieder aufgesucht wurde und eher «lustbetont» erschien.

Vokale Aggression kann auch durch Stimulation der basalen Amygdala oder des Cortex cinguli ausgelöst werden. In Verbindung mit dem Hypothalamus modulieren die Amygdala aggressives Verhalten für Dominanzbeziehungen und Rangordnungen unter Berücksichtigung des eigenen physiologischen Zustands und vorhergehender Erfahrungen.

Funktionsebenen der Vokalisation

Für die Vokalisation der Säuger sind verschiedene Funktionsebenen zuständig (Abb. 4.11).

Beim Menschen reicht Vokalisation vom instinktiven Aufschrei über den limbischen Seufzer bis zum artikulierten Vortrag bzw. zur engagierten Diskussion.

Der Schmerzscrei der Säuger ist angeboren. Weder Auslöser noch motorische Muster müssen erlernt werden. Dieser Urschrei wird auch von taub geborenen Kindern perfekt beherrscht. Das Steuerzentrum befindet sich im Hirnstamm. Anenzepale Kinder, die ohne Vorderhirn geboren werden, können den Urschrei daher ebenfalls einsetzen. Dementsprechend können Katzen, deren Hirnbereiche oberhalb des Mittelhirns abgetragen worden sind, miauen und fauchen. Verantwortlich für diese grundlegenden vokalen Reaktionen auf Umweltreize ist das zentrale Höhlengrau des Mittelhirns. Diese Region kontrolliert Kehlkopf, Mund und Atmung. Bei Ausfällen in dieser Hirnregion sind alle Säuger – und damit auch der Mensch – stumm.

Auf der nächst höheren Ebene besteht die Möglichkeit, angeborene Lautmuster flexibel zu gestalten, zu kombinieren und umzufunktionieren. Hierzu gehören konditionierte Vokalisationen, zum Beispiel, wenn ein Hund knurrt, weil die Lampe angeht, was ihm signalisiert, daß Herrchen jetzt keine Zeit für ihn hat. Schimpansen können sogar falschen Alarm schlagen, um einen Widersacher zu verwirren. Menschen lernen, den Urschrei zu unterdrücken. Schauspieler täuschen durch akustische Gesten Schmerz oder Aggression vor, indem sie auf Anhiel losheulen oder in einen Wutanfall ausbrechen. Verantwortlich hierfür ist das Lim-

bische System in Verbindung mit dem Hypothalamus. Es lenkt Gefühle und soziale Empfindungen. Wenn im Limbischen System Teile ausfallen, können Laute, Lautmuster und Lautfolgen nicht mehr kontextbezogen zusammengestellt werden.

Das Höhlengrau des Mittelhirns und das Limbische System sind dem Cortex untergeordnet. Er erlaubt noch feinere Abstimmungen, wie Artikulieren, Komponieren und Imitieren. Der Motocortex vermag, Tonkomponenten in ihre Einzelteile zu zerlegen, um dann jedes Teil getrennt oder kombiniert weiter zu verwenden. Lediglich Menschen (und einige Vögel) können dies – nicht jedoch andere Primaten.

Der Motocortex erledigt seine Aufgaben jedoch nicht im Alleingang. Kooperation mit den corticalen Hör- und Spracharealen ist gefragt (vgl. Kap. 7.7). Das Cerebellum korrigiert Planungsfehler und bestimmt Zeittakte. Das extrapyramidale System stellt durch Übung eingeschliffene Routinen für Redebeiträge oder für Gesangeinlagen bereit.

Affen besitzen keine direkten Verbindungen vom Motocortex zu den motorischen Kernen des Stammhirns, die den Kehlkopf feinfühlig dirigieren. Sie besitzen jedoch direkte Verbindungen zur Kaumuskulatur und zu den Fingern, was Grimassen und Gebärden im Mund- und Handbereich ermöglicht. Zur Frage, warum Affen nicht sprechen können, werden weitere Gründe diskutiert. Vom Bau her bietet beim Menschen die anatomisch tiefe Lage des Kehlkopfes, verbunden mit einem relativ großen Rachenraum, optimale Voraussetzungen für Sprache. Bei Affen (und menschlichen Säuglingen) liegt der Kehlkopf dagegen hoch, was die Fähigkeit zum Sprechen stark einschränkt, ihnen jedoch ermöglicht, während des Trinkens zu atmen:

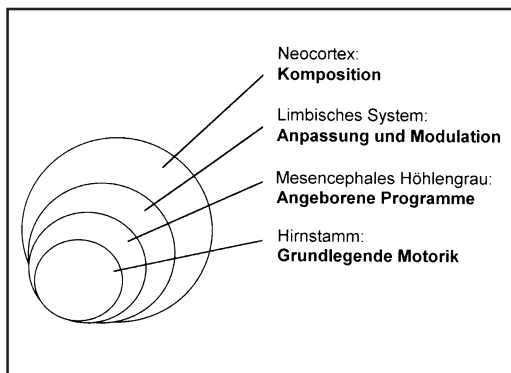


Abb. 4.11 Schema zur Hierarchie der Vokalisation im Primatenhirn

	Kehlkopflage	Sprechen	Atmen beim Trinken
Mensch	tief	+	-
Säugling	hoch	-	+
Affe	hoch	-	+

Affen fehlen darüber hinaus die oben erwähnten neurophysiologischen Voraussetzungen. Auf die für Menschen spezifischen corticalen Sprachareale wird in Kapitel 7.7. näher eingegangen.

Psychochirurgie

Die ersten Hinweise, daß aggressive bzw. sexuelle Verhaltensmotivationen bei Säugern durch verschiedene Areale der Amygdala dämpfend oder erregend moduliert werden, warfen in den dreißiger Jahren die Frage auf, ob sogenannte Triebtäter unter den Menschen durch teilweise Entfernung von Hirngewebe (Amygdalotomie) von ihrem Zwang befreit oder sogar geheilt werden können. Heute wissen wir, daß hirnochirurgische Eingriffe dieser Art in diesem Zusammenhang weder indiziert sind, noch definierbare Aussicht auf therapeutischen Erfolg haben. Gerade am Beispiel der Amygdala zeigt sich, welche vielfältigen Aufgaben diese Hirnstruktur für verschiedene Verhaltensmotivationen (Hunger, Durst, Sexualität, Aggressivität) erfüllt. Die Funktionen der Amygdala sind nicht mosaikartig gegliedert, sondern in ein Netzwerk eingebunden. Hierbei kann eine Region für verschiedene Funktionen zuständig sein, und eine Funktion das Zusammenwirken von verschiedenen Regionen voraussetzen.

4.6 Sozialer Streß

Stressoren und Streßachsen

Wir können in extremen Situationen – Streß – plötzlich ungeahnte Kräfte mobilisieren. Es ist der sprichwörtliche Sieg Davids über Goliath. Hierfür gibt es physiologische Grundlagen.

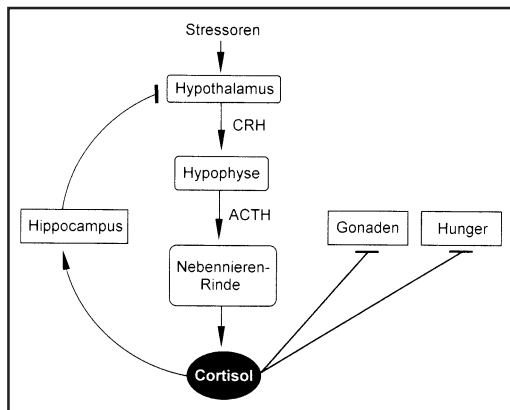


Abb. 4.12 Das Hypophysen-Nebennierenrinden-System. Pfeile symbolisieren fördernde und Linien mit Querstrich reduzierende Einflüsse

Die Einflüsse, die Streß auslösen, heißen Stressoren. Zu ihnen gehören Konkurrenz, Unterlegenheit, Populationsdichte, Angst, aber auch Hunger, Durst, Kälte oder Fieber. Streß ist keine Krankheit, er kann jedoch während einer Krankheit auftreten. Als Stressor wirkt nicht nur der unmittelbar erlebte Schaden, sondern auch dessen Erwartung (Bedrohung). Bei Säugern reagiert der Körper mit einer Alarmreaktion. Dabei werden zwei Streßachsen aktiviert, das Sympathicus-Nebennierenmark-System und das Hypophysen-Nebennierenrinden-System.

Das *Sympathicus-Nebennierenmark-System* steigert durch Mobilisierung von Adrenalin und Noradrenalin die Aufmerksamkeit, Wachheit und die Leistungsfähigkeit des Organismus durch

- Erhöhung der Atmungsfrequenz und der Herzschlagrate sowie des Blutdrucks (Sauerstoffversorgung des Gewebes)
- Anstieg des Blutzuckerspiegels (durch Abbau von Leberglykogen)
- Steigerung der Durchblutung des Magen/Darmtrakts und Verringerung der Nierendurchblutung

Gleichzeitig wird das *Hypophysen-Nebennierenrinden-System* aktiviert (Abb. 4.12):

- Anregung des hypothalamischen paraventriculären Nucleus (PVN) zur Abgabe von Corticotropin-Releasing-Hormon (CRH) und Arginin-Vasopressin (AVP)
- Antwort der Hypophyse durch Ausschüttung von Corticotropin (Adrenocorticotropes Hormon ACTH)
- Produktion von Cortisol (bei Primaten, Menschen) bzw. Glucocorticoid (bei Nagern) in der Nebennierenrinde

Cortisol hat verschiedene Wirkungen:

- Anhebung des Blutzuckerspiegels durch Abbau von Muskel- und Fettgewebe und damit verbundene Senkung der positiven Highdensity-Lipoproteide (HDL) zu Gunsten der negativen Lowdensity-Lipoproteide (LDL)
- Hemmung von Entzündungen durch Unterdrückung der Immunreaktionen (Immunsuppression)
- Einschränkung der Testosteron-Produktion
- Unterdrückung von Hunger
- Veranlassung des Hippocampus, die CRH-Freisetzung im Hypothalamus zu stoppen (hemmende Rückkopplung)

Mithin werden Funktionen gefördert, die dem Überleben in der Streßsituation dienen. Gleich-

zeitig erfolgt ein Herunterfahren aller im Augenblick energieverzehrenden Prozesse durch die Einschränkung von Hunger, Verdauung, Wachstum, Fortpflanzung und Körperabwehr. Der evolutionäre Vorteil für die Fitness ist offenkundig. Für die Kosten/Nutzen-Rechnung hat gelegentlicher Streß in der Regel keine negativen Auswirkungen, im Gegensatz zu Langzeitstreß. Denn das, was für den Moment positiv ist, kann sich als Dauerzustand negativ auswirken.

Dauerstreß

Bei Dauerstreß ist die hemmende Rückkopplung ineffektiv, so daß der Cortisolspiegel bestehen bleibt oder ansteigt. Dann richtet sich Cortisol gegen den eigenen Körper. Als Folgen erhöhter Cortisolspiegel kommen Hypertonie, Arteriosklerose, Psychosen, Depressionen und Urämie in Frage.

Androgene wirken bekanntlich stimulierend auf das Muskel- und Neuronenwachstum. Cortisol-bedingtes Absinken des Testosteronspiegels kann Degenerationen von Dendriten im Hippocampus sowie Muskelatrophie nachschieben. Zu hohe Cortisolwerte schädigen auf Dauer auch die Cortisol-Rezeptoren des Hippocampus. Die Hippocampus-Neurone haben einen aufwendigen Stoffwechsel. Wenn Cortisol ihre Glukoseaufnahme unterbindet, besteht die Gefahr, daß einige degenerieren.

Auch der altersbedingte Anstieg des Cortisolspiegels schädigt diese Neurone. Untersuchungen an erwachsenen Ratten, denen die Nebennierenrinden entfernt wurden, zeigten nach moderater Behandlung mit Glucocorticoiden nicht die üblichen, mit dem Alter einhergehenden Degenerationen von Hippocampus-Neuronen und auch kein altersbedingtes Nachlassen des Gedächtnisses. Umgekehrt zeigten intakte Ratten, denen Glucocorticoide wiederholt in solchen Dosen zugeführt wurden, die bei starkem Streß ausgeschüttet werden, erhebliche Degenerationen im Hippocampus, ähnlich wie sie bei sehr alten Tieren auftreten.

Untersuchungen an verschiedenen Nagetierarten bestätigen, daß Dauerstreß das Gehirn schädigt, vor allem den für das Lernen und Gedächtnis wichtigen Hippocampus. Nach *einigen Tagen Streß* werden die Fehlregulationen von Glutamat und Ca^{2+} -Ionen bei Ischämie ge-

fördert (vgl. Kap. 2.3), nach *wochenlangem Streß* verkümmern teilweise die Dendriten von Hippocampus-Neuronen und nach *monatelangem Streß* können diese Neurone absterben.

Rangniedere Affen, die unter anhaltendem sozialen Streß standen, wiesen vergleichbare Schäden im Hippocampus auf. Bei Menschen könnte chronischer Streß durch die Cortisolwirkung den frühzeitigen Ausbruch der Alzheimer'schen Krankheit begünstigen, da hier der Hippocampus in Mitleidenschaft gezogen ist (vgl. Kap. 2.3).

MRI-Studien an depressiven Menschen, die während depressiver Schübe hohe Cortisolspiegel hatten, zeigten langfristig eine Abnahme des Hippocampus-Volumens mit der Anzahl depressiver Schübe. Vietnam-Kampfveteranen, die unter dem PTSD-Syndrom (post-traumatic stress disorder) litten, wiesen ebenfalls eine Volumenabnahme im Hippocampus auf, die mit der Anzahl monatlicher Kampfeinsätze korreliert war (vgl. auch Kap. 2.3).

Therapeutischer Einsatz von Cortison

Fraglich ist daher, ob und wann man Krankheiten mit Cortison behandeln kann bzw. soll. Cortisol (Hydrocortison) wird unter anderem eingesetzt, um die Immunabwehr und die Immunreaktionen des Körpers zu bremsen, zum Beispiel bei Entzündungen, rheumatischen Beschwerden, Allergien und Transplantationen. Auch wenn das Gehirn eine moderate Dosis dieses Streßhormons braucht, sind beim höher dosierten therapeutischen Einsatz als Immunsuppressivum die Risiken sorgfältig abzuwägen. Chronische Cortisonbehandlung fördert auch den Abbau der Knochen- und Muskelsubstanz, so daß Gefahr von Knochenbrüchen (Osteoporose) und Muskelatrophie besteht. Dem wirkt normalerweise Testosteron entgegen, indem es die Osteoblasten aktiviert und die Knochenabbauenden Osteoklasten hemmt. Die Testosteronproduktion wird jedoch durch Cortison unterdrückt.

Streß-Reaktionstypen

Es gibt vor allem zwei Möglichkeiten, mit Streß umzugehen

- die aktive, kontrollierbare Auseinandersetzung mit der Situation, entweder, indem man ihr bewußt ausweicht oder durch Angriff bzw. Verteidigung begegnet
- das passive, unkontrollierbare Sichfügen, gekennzeichnet durch Angst, Hilflosigkeit und Ausweglosigkeit

Dazu wurden Experimente an Affen und Hunden durchgeführt. Tiere der 1. Gruppe erhielten auf ein Lichtsignal hin einen Elektroschock, den sie nicht abwehren konnten. Vertreter der 2. Gruppe hatten Gelegenheit, den Schock durch Hebeldruck zu vermeiden. Eine Kontrollgruppe erhielt keinen Schock. Die Cortisol-Konzentrationen waren in der ersten Gruppe signifikant höher, was auf einen Vorteil der aktiven Streßbewältigung hinweist.

Welcher Reaktionstyp bei Streß normalerweise auftritt, hängt von der Situation, dem Persönlichkeitsprofil und von entsprechenden Erfahrungen ab. Zum Beispiel wird die Dominanz der alpha-Mütter von deren Kindern übernommen. Kinder von beta-Müttern nehmen deren Ängstlichkeit an. Treffen Kinder beider Muttertypen aufeinander, ist der Ausgang von Streitigkeiten voraussehbar.

Bei Streß im Sozialverband bilden sich häufig auch streßabbauende Spielregeln heraus. Insofern haben isoliert aufwachsende Individuen große Probleme bei Eingliederungen in Gruppen.

Soziale Bindung

Sozialem Streß kann durch soziale Bindung entgegengewirkt werden. Hierbei spielt das in beiden Geschlechtern auftretende Sexualhormon *Oxytocin* eine steuernde Rolle. Es wird hauptsächlich in den paraventriculären und supra-chiasmatischen Kernen des Hypothalamus produziert (vgl. Abb. 4.8). Bei der Mutter/Säugling-Bindung wird es durch Berührung der Brustwarzen ausgelöst, bei sexueller Bindung der Geschlechtspartner – zusätzlich – durch Reizung der Genitalorgane.

Dauerhafte monogame Bindungen in harmonievollem Kontakt bilden zweifellos die Voraussetzung für den Abbau von Aggressionen, zum Beispiel durch Vermehrung der Oxytocin-Rezeptoren in limbischen und hypothalamischen Regionen. Oxytocin wirkt vermutlich

kooperativ mit β -Endorphinen des Belohnungssystems (vgl. Kap. 5.1).

Umfangreiche Untersuchungen über soziale Bindungen und sozialen Streß liegen an Tupajas (*Tupaia belangeri*) vor. Dies sind eichhörnchen-große Säuger, die von manchen Systematikern den Halbaffen zugeordnet werden. Bei Tupajas sorgen harmonisch verpaarte Männchen und Weibchen für reichliche Nachkommenschaft, im Gegensatz zu unharmonischen Paaren. Individuelle Sympathien halten lebenslang. Sie werden bekundet durch häufiges Begrüßungs-lecken (Abb. 4.13). Harmonische Paare ruhen nachts zusammen und haben niedrige Herzschlagraten. Die Harmonie kann sogar darin Ausdruck finden, daß die Herzen beider Partner im Schlaf synchron schlagen. Unharmonische Paare neigen dagegen zu Streßreaktionen, die sich in erhöhter Herzschlagrate, Immunsuppression und mangelhafter Gonadenfunktion äußern. Diese negativen Symptome verschwinden, sobald die Partner sich trennen oder separiert werden. Wird jedoch ein harmonisches Paar getrennt, dann entstehen gravierende Belastungen für beide Partner.



Abb. 4.13 Begrüßungslecken bei Tupajas wirkt harmonisierend und streßabbauend. (Nach D. von Holst 1994)

Populationsdichte

Junge Tupajas leben mit ihren Eltern im Familienverband, in dem das Begrüßungslecken verbindet. Die Streßparameter sind über längere Zeit unauffällig und konstant. Sie steigen jedoch, sobald die Jungen geschlechtsreif werden und spezifische Duftmarken setzen. Hierbei stressen männliche Jungtiere den Vater und weibliche die Mutter. Je höher die Populations-

dichte ist, desto größer ist die Anzahl der Duftmarken pro Fläche. Zunehmende Kontakthäufigkeit mit diesen Markierungen löst sozialen Streß aus.

Sobald jedoch die Streßwerte der Mutter eine Grenze übersteigen, besteht die Gefahr, daß sie ihre Jungen frißt. Worauf beruht dieses Verhalten? Normalerweise gibt eine an ihrem Brustbein befindliche Drüse ein Sekret ab, mit dem sie die Jungen markiert. Das Sekret schützt die Jungen vor den Artgenossen, aber auch vor der Mutter selber. Befindet sich die Mutter in starkem Streß, dann stellt die Sternaldrüse ihre Tätigkeit ein. Jetzt sind die Jungen auch vor ihr ungeschützt.

Der biologische Sinn dieses Dichteeffekts besteht vermutlich darin, ein zu starkes Anwachsen der Population im Revier zu verhindern.

Dominanzbeziehungen

Tupajas können mit fremden Artgenossen, aber auch mit Familienangehörigen des gleichen Geschlechts, heftige Rankämpfe ausführen. Diese sind meist kurz und unblutig. Während der Konfrontation steigen bei den Kontrahenten die Streßwerte für Adrenalin/Noradrenalin und Cortisol über das Mehrfache der Ausgangsraten an. Sobald das Dominanzverhältnis geklärt ist, unterbleiben weitere aggressive Begegnungen zwischen den Kampfpartnern. Sieger und Verlierer gehen dann verschiedene Wege.

Sieger-Typen

Sieger unter den Tupajas haben deutlich erhöhte Werte für das Körpergewicht, die Gonadenfunktion und den Immunstatus (vgl. Abb. 4.14B). Der Sieger kümmert sich nicht mehr um den Verlierer (Abb. 4.14[1]). Falls er ihn sieht, reagiert er euphorisch, denn das Überlegenheitsgefühl tut offenbar gut. Der Testosteronspiegel steigt (Abb. 4.14B).

Im Gegensatz zu Tupajas müssen sich dominante Mäuse immer wieder bewähren, um ihre Position zu halten. Das hängt mit der Sozialstruktur zusammen, in die die Tiere eingebunden sind. Da mehrere männliche und weibliche Mäuse zusammenleben, sind dominante Tiere ständig belastet, verbunden mit erhöhten Wer-

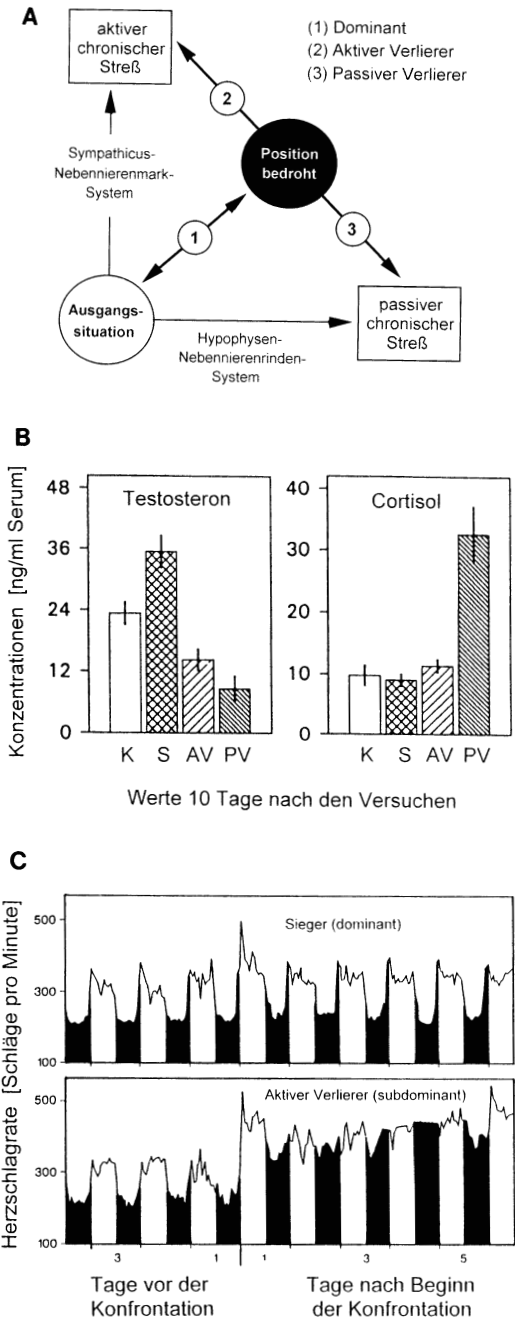


Abb. 4.14 Sozialer Streß bei Tupajas. A) Positionen von dominanten Tieren sowie aktiven und passiven Verlierern auf den Streßachsen. B) Testosteron- und Cortisolwerte für Sieger (S), aktive Verlierer (AV), passive Verlierer (PV) und Kontrolltiere (K). C) Herzschlagraten tagsüber (weiß) und nachts (schwarz) von Siegern und Verlierern. (Nach D. von Holst 1994)

ten für Sympathicus-Nebennierenmark-Aktivität und Bluthochdruck.

Ähnlich geht es Rhesusaffen, die ihre alpha-Rangposition bei instabilen Sozialstrukturen durch Kampf ständig erhalten müssen. Beim Menschen sind die Verhältnisse teilweise ähnlich, jedoch weitaus komplexer. Von Sportlern beiderlei Geschlechts ist bekannt, daß Sieger deutlich erhöhte Testosteronspiegel haben, die weniger mit aggressivem Kampfgeist, sondern mit dem Erlebnis der Siegersituation verbunden sind.

Verlierer-Typen

Verlierer unter den Tupajas können unterschiedlich reagieren. Entweder versuchen sie, mit der Situation aktiv fertig zu werden (Abb. 4.14A [2]), oder sie sind ihr passiv erlegen und somit hilflos ausgeliefert (Abb. 4.14A [3]). Das hängt vom Individualstatus und der Situation ab. Beide Verlierertypen nehmen an Gewicht ab und schränken ihre Gonadenaktivität ein.

Aktive Verlierertypen unter den Tupajas behalten den Sieger fest im Auge, weichen Begegnungen mit ihm aus oder halten zu ihm Abstand. Ihre Sympathicus-Nebennierenmark-Aktivität ist erhöht und damit die Herzschlagraten, die sich im Tag/Nacht-Wechsel kaum unterscheiden (Abb. 4.14C). Blutdruck und Cholesterinwerte steigen, verbunden mit Arteriosklerose- und Herz/Kreislauf-Problemen. Die Hypophysen/Nebennierenrinden-Funktionen normalisieren sich mit der Zeit wieder (Abb. 4.14B). Beim Menschen gibt es zwei Varianten von aktiven Unterlegenen. Der A-Typ reagiert zum Beispiel auf Zurechtweisungen seines Chefs ehrgeizig, wütend kämpfend, verbunden mit verstärkter Sympathicus-Nebennierenmark-Aktivität und erhöhtem Herzinfarktrisiko. B-Typen bewerten die Situation eher gelassen und selbstbeherrscht, verbunden mit reduzierter Sympathicus-Nebennierenmark-Aktivität und geringerem Herzinfarktrisiko.

Passive Verlierer-Typen unter den Tupajas ziehen sich hilflos in ein Versteck zurück. Die Hypophysen-Nebennierenrinden-Aktivität steigt auf das Vierfache, während die Sympathicus-Nebennierenmark-Aktivität unter das Normalmaß absinken kann (Abb. 4.14A [3] und B). Die erhöhten Cortisolspiegel führen auf Dauer zur

Immunsuppression, Beeinträchtigung der Wundheilung und zum Abbau von Muskel- und Fettgewebe. Auslöser ist der Sichtkontakt zum Sieger und die damit verbundene Erfahrung des Unterlegenseins. Das Bild des Siegers läßt das Ereignis des Besiegteins nicht abklingen. Bleibt der Sichtkontakt bestehen, nimmt der Verlierer innerhalb weniger Wochen stark ab. Jetzt besteht Gefahr, daß er an Urämie stirbt, einer Harnstoffvergiftung durch Nierenversagen infolge von Durchblutungsstörungen. Verlierer erholen sich jedoch wieder, wenn sie mit einem Weibchen harmonisch verpaart werden und der Sieger außer Sichtweite bleibt. Beim Menschen neigen passive Verlierer (K-Typ) dazu, hilflos zu verzagen, außer Kontrolle zu geraten, sich in Selbstvorwürfen zu ergehen und unter Depressionen zu leiden.

Rangordnung und Streß

Bei den männlichen Anubis Pavianen *Papio anubis* herrscht eine Dominanzhierarchie, die durch Kämpfe ausgetragen wird. Dominante Tiere kommen zum Beispiel bequemer an Futter, erhalten mittags Schattenstellen, abends bequeme Schlafplätze und treffen leichter auf passende Sexualpartnerinnen. Gerät ein Rang-

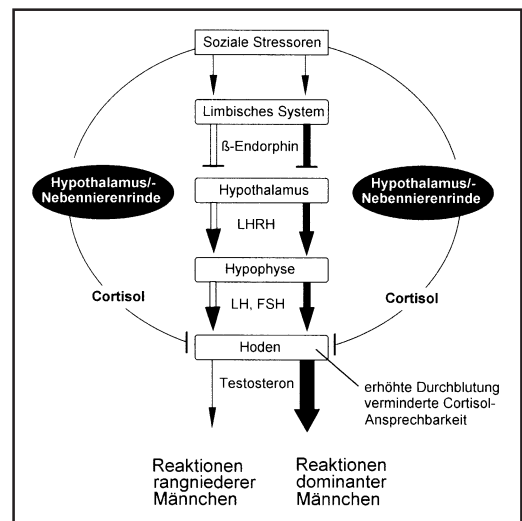


Abb. 4.15 Unterschiede in der Testosteronproduktion von ranghöheren und rangniederen Pavianen. Pfeile: stimulierende Einflüsse; Linien mit Querstrich: hemmende Einflüsse. (Modifiziert nach Sapolsky 1990)

höherer mit einem Rangniederen in Streß, dann steigt der Testosteronspiegel des Ranghöheren in der ersten Stunde an (Abb. 4.15); danach sinkt er stark ab. Bei dem Rangniederen sinken die Testosteronwerte von Anfang an stetig.

Der Testosteronanstieg des Ranghöheren sichert seine Überlebenschancen durch bessere Durchblutung und Versorgung der Muskulatur mit Glukose. Die anfänglich höheren Testosteronwerte beruhen unter anderem auf einer verminderten Ansprechbarkeit der Hoden gegenüber Cortisol. Zudem sind die Hoden besser durchblutet. Für den Testosteronabfall ist bei dem Ranghöheren und dem Rangniederen die erhöhte Ausschüttung von β -Endorphin mitverantwortlich (vgl. Abb. 4.15). Überdies macht das freigesetzte Cortisol die Hoden unempfindlich für LH, das normalerweise die Testosteronfreisetzung stimuliert. Während die Cortisolproduktion beim Ranghöheren nach der Streßeinwirkung über die Rückkopplung wieder rasch abgestellt wird, bleibt der Cortisolspiegel bei dem gestreßten Rangniederen nahezu konstant hoch (Abb. 4.16). Auch funktioniert bei ihm die hemmende Rückkopplung nicht optimal. Erhöhte Cortisolspiegel haben verschiedene negative Wirkungen, auf die oben bereits näher eingegangen wurde.

Streßachsen und Streßtypen

Eine Charakterisierung von Streßtypen durch unterschiedliche Ansprechbarkeit der beiden «Streßachsen», Sympathicus/Nebennierenmark und Hypophyse/Nebennierenrinde, wäre eine Vereinfachung der tatsächlichen Verhältnisse. Abhängig vom Individuum und der Streßsituation können verschiedene Kombinationen im Wechsel wirken. Zudem wird deutlich, daß hohe soziale Rangpositionen nicht zwangsläufig gesundheitsförderlich und niedere nicht unbedingt gesundheitsschädlich sein müssen. Mitbestimmend sind der individuelle Status und die Eingebundenheit in Sozialstrukturen, die beim Menschen vielseitig und vielschichtig sind. Auf Streß abbauende Interaktionen und Bindungen wurde bereits eingegangen. Auch emotional soziale Abstützungen durch Zuspruch und Körperkontakt (Streicheleinheiten) – während der Schwangerschaft, des Exams,

einer Krankheit, eines seelischen Kammers – haben positive psychosomatische Effekte und stärken darüber hinaus das Immunsystem.

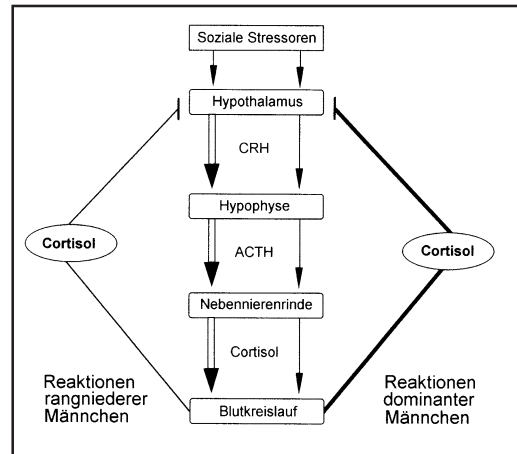


Abb. 4.16 Unterschiede im Cortisolspiegel von ranghöheren und rangniederen Pavianen. (Modifiziert nach Sapolsky 1990)

4.7 Streß und Immunsystem

Bei einer Infektionskrankheit übernimmt unser Immunsystem die Abwehr. Das Immunsystem kann wiederum vom Nervensystem beeinflusst werden (Abb. 4.17): Wer sich selbst nicht aufgibt, hat den Kampf gegen eine Krankheit nicht verloren. Harmonische Lebensweise kann das Immunsystem stärken, streßvolle Lebensweise dagegen erheblich schwächen. Insofern ist es wichtig, mit Streß aktiv umzugehen, als ihm passiv und hilflos zu erliegen. Solche Prognosen wurden noch vor einigen Jahren als Quacksalberei abgetan. Heute zeichnen sich wissenschaftliche Grundlagen für Zusammenhänge zwischen Streß, Psyche und Immunsystem ab. Im folgenden soll zunächst auf die Grundfunktionen des Immunsystems kurz eingegangen werden.

Antigene und Leukozyten

Das Immunsystem schützt den Wirbeltierorganismus gegen Fremdstoffe, wie zum Beispiel Viren, Bakterien, Pilze, veränderte Zellen, tumoröse Zellen, Fremdgewebe, toxische Stoffe. Derartige Substanzen mit einem Molekular-

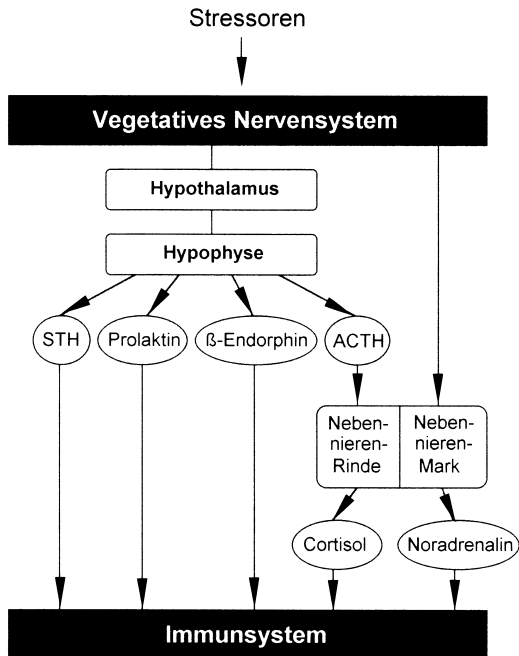


Abb. 4.17 Beziehungen zwischen Nervensystem und Immunsystem bei Stress. STH, Somatotropes Hormon; ACTH, Adrenocorticotropes Hormon

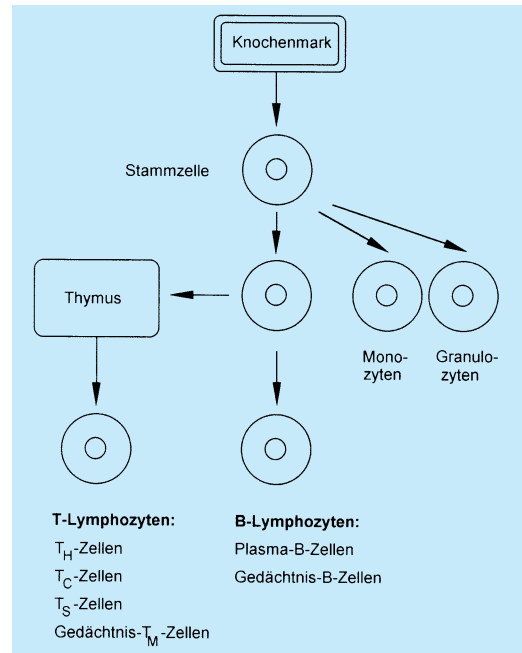


Abb. 4.18 Leukozytenbildung. T_H , Helfer-T-Zellen; T_C , zytotoxische Zellen; T_S , Supressorzellen; T_M , Gedächtniszellen

gewicht von >1000 präsentieren sich dem Organismus als Antigene. Das Fremde an ihnen ist erkennbar an relativ kleinen Molekülabschnitten, den Epitopen. Der Organismus besitzt und produziert laufend Zellen, genannt Leukozyten, die die Unterscheidung zwischen *fremd* (Antigen) und *selbst* treffen oder sogar das Fremde spezifisch erkennen und dessen Vernichtung starten bzw. durchführen.

Um sich im Körper auszuweisen, tragen die Körperzellen als Schutzmarke das molekulare Erkennungszeichen *selbst*, das die Unterscheidung zu *fremd* ermöglicht. Das genetische Kennzeichen für *selbst* befindet sich beim Menschen im MHC-Komplex auf dem Chromosom 6 (major histocompatibility complex; vgl. Kap. 4.4). Die Vielfältigkeit in diesem Komplex sichert einen Vorsprung gegenüber Krankheitserregern.

Alle Zellen des Immunsystems, die Leukozyten, entstehen aus Stammzellen des **Knochenmarks** (Abb. 4.18). Sie werden zu etwa Zweidritteln als Granulozyten und Monozyten (Makrophagen) im Knochenmark gebildet. Das restliche Drittel reift aus Vorläuferzellen des Knochenmarks zu Lymphozyten im Thymus, in den Lymphkno-

ten, in der Milz und in den Tonsillen. Treten im Blut vermehrt Leukozyten auf, so ist dies ein Anzeichen dafür, daß der Organismus angegriffen wird.

Gegenüber eigenen gesunden Körperzellen ist das Immunsystem tolerant. Geht diese Toleranz jedoch verloren, dann setzt der Organismus die Waffen des Immunsystems gegen das eigene Gewebe ein. Zu solchen Autoimmunkrankheiten gehört zum Beispiel die Multiple Sklerose.

Leukämie ist eine Krankheit, bei der krebsartige Vermehrung der Lymphozyten stattfindet unter starker Einbuße ihrer Abwehreigenschaften. Beim Kampf gegen Leukämie lassen sich mit Hilfe modulierender Zell-Wachstumsfaktoren (zum Beispiel dem Colonie stimulierenden Faktor) die Krebszellen für Chemotherapeutika sensibilisieren und schneller abtöten, während die gesunden Zellen nach der Therapie wieder rascher gebildet werden. Nach einer Chemotherapie sind Knochenmarksübertragungen für Stammzellen unerlässlich. Eine Erfolg versprechende Alternative bietet *Nabelschnurblut* von Neugeborenen, das am ersten Tag der Geburt einen relativ hohen Anteil an Stamm- und Vorläuferzellen aufweist. Ihre Konzentration ist wesentlich höher als im Knochenmark von Erwachsenen. Die Blutspende (100

ml, etwa 1 Mrd. Zellen) erfolgt wenige Sekunden nach der Geburt. Da diese Zellen immunologisch noch weitgehend unreif sind, ihre Abwehreigenschaften sich also erst noch entwickeln, sind die Abwehrreaktionen nach einer Transplantation im Empfänger entsprechend milder.

Freßzellen und Antikörper

Es gibt zwei Hauptabwehrmechanismen. Bei der unspezifischen Immunabwehr treten Granulozyten und Makrozyten als Freßzellen auf, die Antigene durch Phagozytose in sich aufnehmen und abbauen. Granulozyten gehen hierbei zugrunde. Makrozyten leben länger, zumal sie eine weitere wichtige Funktion erfüllen. Sie befördern nämlich Antigenbruchstücke an ihre Zelloberfläche und binden sie dort an eigene Strukturen, präsentieren sie bestimmten T-Lymphozyten, den Helfer-T-Zellen (T_H -Zellen). Hiermit wird die spezifische chemische (humorale) Immunantwort eingeleitet, die über Interleukine als Boten zur Differenzierung von Plasma-B-Zellen und zur Bildung von *Antikörpern* führt.

Die T_H -Zellen erhalten von den Makrophagen zur Aktivierung zwei Signale

- Erkennung des dargebotenen Antigenbruchstücks
- Bindung des Lymphozyten-stimulierenden Boten Interleukin-1 (IL-1)

Daraufhin sendet die T_H -Zelle folgende Boten (Mediatoren) aus

- gamma-Interferon veranlaßt die Makrophagen zu stärkerer IL-1-Produktion (1. positive Rückkopplung)
- IL-2 stimuliert die Helfer-T-Zellen rückwirkend (2. positive Rückkopplung)
- IL-2 regt die B-Lymphozyten an

B-Zellen erkennen mit ihren Antigen-Rezeptoren das Antigen und werden daraufhin durch B-Zellen-stimulierende Faktoren (BSF1, BSF2) sowie differenzierende Faktoren (BCDF) aufgefordert, sich zu vermehren und zu Plasmazellen zu differenzieren. In jeder dieser Zelle werden pro Sekunde bis zu 2000 spezifische identische Antikörper produziert und in das Blut abgegeben.

Antikörper gehören zu den spezifischen Waffen des Immunsystems. Chemisch handelt es sich um *Immunglobuline* (zum Beispiel IgG), die aus einem Y-förmigen Eiweißkörper bestehen, dessen Fuß (I) konstant und dessen Arme (V) an ihren Enden für die Antigenanbindung chemisch variabel sind. Beim Menschen können

damit etwa 10^8 verschiedene Antigene erkannt werden. IgG verrichtet Antikörper-Abwehrarbeit und fungiert an der B-Zellmembranoberfläche als Antigenrezeptor.

Wie funktionieren Antigen-Antikörper-vermittelte Zellzerstörungen? Es gibt unterschiedliche Wege:

- Phagozytose des Antigen und Verdauung durch Makrophagen
- Zellauflösung durch membranauflösende Enzyme oder membrandurchlöchernde Faktoren, die von Killer(K-)Zellen abgegeben werden
- Aktivierung eines aus neun Komponenten bestehenden Kaskadenmechanismus für Zellvernichtung (vgl. auch Abb. 2.11)

Immunantworten und Immunisierungen

Man unterscheidet zwei Immunantworten. Bei der *primären Immunantwort* wird das Antigen vom Immunsystem zum ersten Mal «gesehen». Außer Plasma-B-Zellen werden dann Gedächtnis-B-Zellen gebildet, die das Rezept für die spezifische Antikörperherstellung jahrelang speichern. Bei der *sekundären Immunantwort* wird das Antigen von Gedächtnis-B-Zellen wiedererkannt, die für schnelle Antikörperproduktion sorgen. Durch Impfungen (Immunisierungen) mit Antigenen abgeschwächter Erreger wird die Produktion von entsprechenden Gedächtniszellen ausgelöst.

Monoklonale Antikörper

Plasmazellen, die Antikörper bilden, sind in Kultur nur 2 bis 3 Wochen haltbar. Es gibt aber auch die Möglichkeit, experimentell eine Zelllinie herzustellen, die fortwährend identische Antikörper produziert. Man gewinnt sie zum Beispiel von Mäusen durch Verschmelzung (Fusion) von

- krebsartigen B-Zellen, die sich in Kultur fortwährend teilen, jedoch keine Antikörper herstellen
- Plasma-B-Zellen aus der Milz, die Antikörper produzieren

Bei den Fusionsprodukten handelt es sich um hybride Zellen, genannt Hybridome, die beide Eigenschaften vereinen. Sie haben die Fähigkeit, sich fortwährend zu teilen *und* Antikörper

zu bilden. Sie werden vereinzelt vermehrt, das heißt geklont. Monoklonale Antikörper haben vielfältige Anwendungsgebiete, die von der Grundlagenforschung (z. B. Identifizierung von Rezeptoren) über medizinische Diagnostik (z. B. Tumormarker) bis zur Therapie (z. B. Tumorthherapie) reichen.

Zell-vermittelte Immunprozesse

Von der humoralen Antikörper-Produktion der B-Zellenlinie zu unterscheiden ist die zelluläre Immunantwort. Sie richtet sich gegen fremde, entartete oder virusmodifizierte Zellen und wird durch T-Zellen vermittelt. Am Ende der Reaktionskette stehen zytotoxische T_C -Zellen, die die virusinfizierten Zellen erkennen, mit ihr eine Bindung eingehen und sie durch Zelltoxine zerstören.

Die ersten Schritte gleichen der chemischen Immunantwort: Phagozytose des Virusantigen durch Makrophagen, Antigenverdauung und Präsentation von Antigenbruchstücken sowie Abgabe von IL-1

- Antwort von T_H -Zellen auf die beiden Signale durch Abgabe von IL-2
- Antwort von zytotoxischen T_C -Zellen auf IL-2 und auf das Antigen oder das Antigenbruchstück der Makrophagenoberfläche
- Differenzierung der T_C -Zelle und starke Vermehrung
- Bindung der T_C -Zelle an die virusinfizierte Zelle, Erkennung durch Antigenrezeptor/Antigen-Komplex
- Zerstörung der Zielzelle durch Zelltoxine

Ein Teil der T_C -Zellen differenziert sich zu Gedächtnis- T_M -Zellen. Aktivierte Suppressor T_S -Zellen beenden die Immunreaktion.

Das Human-Immundefekt-Virus (HIV) befällt Helfer-T-Zellen, die sich nach relativ langer Inkubationszeit bei der Auslösung einer Immunantwort mit dem Virus stark vermehren, sich zerstören und als Krankheitsbild das akquirierte (erworbene) Immundefekt-Syndrom (AIDS) verursachen.

Immunschutz des Nervensystems

Das Leukozyten-Immunsystem schützt nicht das Zentralnervensystem. Leukozyten werden sogar daran gehindert, aus den Blutgefäßen in das Nervengewebe einzudringen, es sei denn, die Gefäßwände werden durch Krankheit un-

dicht. Früher glaubte man, dem ZNS fehle jeglicher Immunschutz. Inzwischen gibt es Beweise dafür, daß Mikrogliazellen im ZNS die Funktion von Makrophagen übernehmen. Etwa 20 Prozent der Glia des ZNS besteht aus Mikroglia. Die Besonderheit der Mikrogliazellen liegt darin, daß sie nicht vom Neuroepithel abstammen, sondern von zugewanderten Monozyten, also Zellen des Immunsystems, deren Ursprung das Knochenmark ist. Bestimmte Lockstoffe des sich entwickelnden Gehirns ziehen sie an.

Während der Gehirnentwicklung entsorgen Mikrogliazellen das durch programmierten Zelltod abgestorbene Gewebe. Sie schützen Neurone und reparieren Schäden an ihnen (Abb. 4.19). Im ausdifferenzierten ZNS sind Mikrogliazellen stark verzweigt. Ihre Endigungen stehen mit Neuronen in Kontakt und sichern vermutlich deren Überleben durch Abgabe von Nervenwachstumsfaktor (NGF) und Fibroblastenwachstumsfaktor (FGF). Bei Störungen oder leichten Verletzungen eines Neurons ziehen sie ihre Fortsätze ein, runden sich ab, wandern zum Neuron, versorgen es und bessern es aus. Stirbt das Neuron, wird es von der Mikrogliazelle gefressen (phagozytiert) und entsorgt. Bakterielle Eindringlinge oder tumoröse Zellen

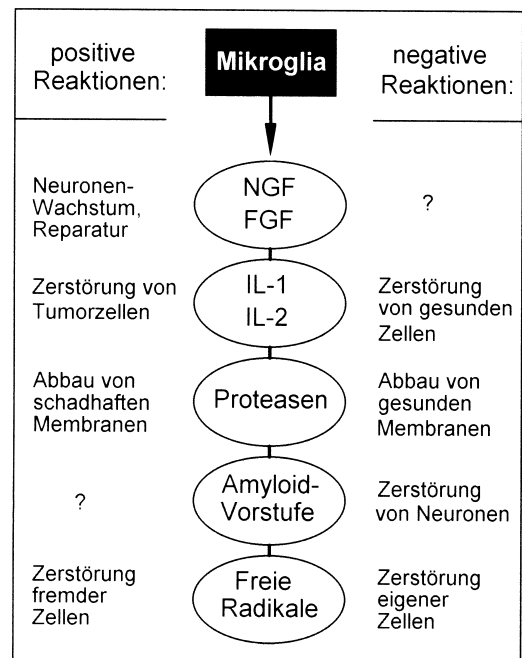


Abb. 4.19 Positive und negative Einflüsse der Mikroglia im Nervensystem

können von der Mikroglia durch Abgabe von reaktiven Sauerstoffspezies (O_2^- , OH^\cdot , H_2O_2), Zytokinen (z. B. Interleukin-1) oder Tumor-Nekrose-Faktor (TNF) abgetötet werden.

Autoimmun-Reaktionen

Bei bestimmten Krankheiten kann die fürsorgende und entsorgende Funktion der Mikrogliazellen außer Kontrolle geraten (Abb. 4.19). Das HIV-Virus befällt Mikrogliazellen und veranlaßt sie zur Hyperaktivität sowie zur Abgabe von zytotoxischen Stoffen, die Neurone zerstören, was im AIDS-Spätstadium zur Demenz führen kann. Hyperaktivität und Toxizität der Mikrogliazellen spielt vermutlich auch bei anderen Krankheitsbildern eine Rolle: Absterben von Nervengewebe infolge Gefäßverschluß nach einem Schlaganfall (vgl. Kap. 2.3), Zerfall der Markscheide bei Multipler Sklerose, Degenerationen im Nucleus nigri bei der Parkinsonschen Krankheit, Zelltod im Hippocampus bei der Alzheimerschen Krankheit. Prophylaktische und therapeutische medizinische Ansätze werden daher unter anderem auf eine Stärkung der Schutzfunktion der Mikroglia (z. B. durch Wachstumsfaktoren) abzielen.

Als Beispiel einer autoimmunen Krankheit soll zunächst die *Multiple Sklerose* (MS) erwähnt werden. In Deutschland sind 80 bis 100 von 100 000 Einwohnern von dieser Krankheit betroffen. Zu den Ursachen gehören genetische Dispositionen, frühkindliche Infektionen, besondere Umweltbelastungen, geophysikalische Faktoren. MS tritt überwiegend auf bei der weißen Bevölkerung in kühleren Klimazonen, zum Beispiel sehr häufig in Großbritannien und am stärksten überhaupt in Schottland und auf den Shetlandinseln. Die Krankheit bricht aus, indem sich das Immunsystem gegen den eigenen Körper wendet und die Markscheiden der Nerven angreift. Hierbei bauen T-Lymphozyten das Myelin ab, angeregt durch Interleukine, die von Mikrogliazellen abgegeben werden.

Konventionelle immunsuppressive Substanzen oder andere Pharmaka haben keine oder nur geringe Wirkungen, dafür jedoch erhebliche Nebenwirkungen. Neuer Hoffnungsträger ist das sich bereits in der Erprobung befindliche Interferon- β (IFN- β), das eine Reduktion der Rückfallrate und eine Verzögerung der sogenannten progressiven Phase verspricht. Ein anderer Wirkstoff, das Deoxyspergualin, ist in der Erprobung. Es hemmt das

Immunsystem bei der Autoimmunreaktion und verzögert das Fortschreiten der Krankheit. Grundlagenforschungen untersuchen Gliazellen, die verschiedene neuroprotektive Substanzen abgeben. Man hat Vorläuferzellen von Oligodendrogliazellen des Sehnerven der Ratte in Kultur gewonnen und in das Rattenhirn verpflanzt. Die Zellen differenzieren sich dort zu aktiven, das heißt Markscheiden-bildenden Oligodendrogliazellen. Vielleicht zeigen sich hier einmal Wege für die Reparatur zerstörter Markscheiden.

Bei der *Enzephalomyelitis* handelt es sich um eine mögliche Komplikation nach Infektion mit dem Masernvirus, vor allem bei älteren Kindern. Bei der Erkrankung wirkt das Virus auf das Immunsystem, dessen Reaktion den Angriff auf das Myelin-basische Protein MBP auslöst und zur Veränderung der Markscheide führt. Es bestehen damit gewisse Parallelen zum MS-Syndrom. Während der Schwangerschaft ist der Embryo bzw. Fetus normalerweise durch die Antikörper über die Plazenta der Mutter geschützt, das Baby später durch die Muttermilch. Die *Bornasche Krankheit* wird durch das Bornavirus bei Säugetieren ausgelöst. Dieses Virus verändert einige Hirnzellen, so daß Makrophagen sie als fremd einstufen, angreifen und zerstören. Die Krankheit wurde nachgewiesen bei Pferden, Schafen, Rindern und Katzen. Jede 10. Katze ist vermutlich mit Bornaviren infiziert. Die Übertragung von Katze zu Mensch ist nicht nachgewiesen, aber auch nicht unmöglich. Bei infizierten Ratten befallen die Viren das limbische System, das für Lernen, Gedächtnis, Stimmungen und Emotionen mitverantwortlich ist. Dementsprechend sind die Verhaltensänderungen. Bornaviren können das Gehirn des Menschen befallen. Unklar ist, ob bzw. worin sich das humane Bornavirus von dem der Haustiere unterscheidet. Über die Auswirkungen an Menschen ist noch relativ wenig bekannt. Es ist denkbar, daß Bornaviren bei schweren Depressionen und schizophrenieartigen Erkrankungen beteiligt sein können.

Bei der *chronischen Polyarthritis* werden vor allem die Gelenke durch das eigene Immunsystem angegriffen. Therapeutisch wirksam ist das in der Erprobungsphase befindliche Immunsuppressivum Cyclosporin-A. Es unterdrückt die Aktivität von Helfer-T-Zellen, drosselt die Bildung von Zytokinen, erhöht die Beweglichkeit der Gelenke und lindert die Schmerzen.

Bei *Allergien* setzen Antigen-Antikörperreaktionen in bestimmten Zellen (Mastzellen) der

Schleimhäute unter anderem das Geweshormon Histamin frei. Der gesunde Mensch merkt davon nichts, denn der Vorgang wird in einem durch Suppressor-T-Zellen kontrollierten Rahmen gehalten. Beim Allergiker ist dieses Gleichgewicht gestört. Die ungebremsste, überschießende Histaminausschüttung ist verantwortlich für verschiedene Allergien wie zum Beispiel Nesselfieber, Asthma oder Heuschnupfen. Betroffen sind ein Viertel der Bevölkerung. Allergien machen sich unterschiedlich schwer bemerkbar. Für die einen sind sie lästig, für andere lebensbedrohlich, vor allem für Asthmastiker.

Der Begriff Atopie kennzeichnet einen engen Zusammenhang zwischen Heuschnupfen, Asthma und Neurodermitis bei genetisch entsprechend veranlagten Menschen. An den Wirkungen sind Immunglobuline beteiligt, IgE für Sofortreaktionen (zum Beispiel Heuschnupfen) und IgG für Spätreaktionen (zum Beispiel Nahrungsmittelallergie, Neurodermitis). Eine Nachweismöglichkeit für Nahrungsmittelverträglichkeit bietet der IgG-Test.

Allergien entwickeln sich im Zusammenwirken von Umweltreizen und Erbanlagen. Allergiker können auf Chromosom 11 eine Mutation im Gen für den IgE-Rezeptor aufweisen. Auf Chromosom 5 entscheidet ein weiteres Gen darüber, wieviel Immunglobulin IgE gebildet wird. IgE ist ein sogenanntes Antennenmolekül, das Antigene und Allergene bindet. Die resultierenden Signale in der Zelle führen zur Ausschüttung von Botenstoffen, die die immunologischen Abwehrreaktionen (unter anderem Histaminausstoß) aktivieren. Infolge von Signalverstärkungen, an denen Helfer-T-Zellen unter Vermittlung von Interleukin-4 beteiligt sind, schießt diese Reaktion bei den Atopikern weit über das Ziel hinaus.

Beziehungen zwischen Nervensystem und Immunsystem

Das autonome vegetative Nervensystem ist über das Hypothalamus/Hypophysen-System und das Nebennieren-System mit dem Immunsystem verknüpft (Abb. 4.17). Diesem Komplex verleiht das limbische System mit seinen Verbindungen zum Hypothalamus eine emotionale und motivationsabhängige Note. Solche Verbindungen erklären auch, daß das Immunsystem (und damit allergische Reaktionen) durch assoziative Lernprozesse beeinflusst werden kann. Entsprechend läßt sich die Unterdrückung von Immunantworten (Immun-suppression) konditionieren, eine Möglichkeit, die therapeutisch genutzt werden könnte. Die

Verbindungen zwischen Nervensystem und Immunsystem unter solchen Aspekten zu untersuchen, ist Aufgabe der *Psychoneuroimmunologie*.

Bei einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems wird die Hypophyse angeregt, unter anderem folgende Substanzen abzugeben: Wachstumshormone (Somatotropes Hormon STH), Prolaktin, β -Endorphin und ACTH. Gleichzeitig schüttet das Nebennierenmark Noradrenalin aus. Diese Hormone haben als Mediatoren unterschiedliche stimulierende und dämpfende Wirkungen auf das Immunsystem.

Hier ist ein mögliches Szenario: Lymphozyten besitzen Rezeptoren für STH und für Prolaktin, und sie synthetisieren unter deren Einfluß Interleukin-1. In der Folge wird das Immunsystem stimuliert. IL-1 regt als Mediator T- und B-Zellen an, tötet als Zytotoxin in der Entzündungsreaktion Zellen ab und fördert den Delta-Schlaf (vgl. Kap. 5.7). Während des Schlafens gebildetes Melatonin regt antigenaktivierte T_H -Zellen zur Produktion von Endorphinen an, die zum Beispiel das Tumorstadium hemmen können. Schlaf hat heilende Wirkung. Schlafdeprivation reduziert die STH- und Prolaktin-Produktion. Dies ist besonders verheerend während der frühkindlichen Entwicklung. Zwergwuchs und Immunschwäche sind unter anderem die Folge. Bei älteren Menschen wirkt sich die Abnahme der STH- und Prolaktin-Synthese negativ auf das Immunsystem aus.

Endorphin-Ausschüttungen verursachen auch Streßanalgesie. Die Endorphinwirkung ist jedoch «dosisabhängig». Kurzfristige, relativ niedrige Endorphinspiegel (zum Beispiel beim Joggen) stimulieren das Immunsystem durch T_C -Zellvermehrung. Anhaltende, relativ hohe Endorphinspiegel wirken auf Dauer immun-suppressiv und fördern Tumorstadium.

Noradrenalin greift durch Bindung an entsprechende Rezeptoren der Lymphozyten über cAMP-vermittelte Prozesse in die Zellvermehrungsrate ein und begünstigt das Verhältnis T_H -Zellen gegenüber T_S -Zellen.

ACTH stimuliert in der Nebennierenrinde die Freisetzung von Cortisol, das die Aktivität des Immunsystems dämpft durch Hemmung der T_H -Zellen.

Beziehungen zwischen Streß- und Immunsystem

Immunsystem und Streßsystem dienen der Erhaltung des Organismus in gefährlichen infektiösen und streßvollen Situationen. Droht Gefahr, werden wir sofort wachsam, bekommen Angst und wehren uns mit aller Körperkraft. Nebensächliches, wie Essen, Schlaf und Sex wird gleichzeitig unterdrückt. Diese Gegenreaktionen des Körpers können jedoch unter

Umständen zu stark und ebenfalls belastend sein.

Eine Schlüsselrolle hat das Corticotropin Releasing Hormon (CRH), welches über die Freisetzung von Corticotropin (ACTH) das Cortisol (Hydrocortison) mobilisiert (Abb. 4.20). Die CRH-abgebenden Neurone des Hypothalamus stehen in Verbindung mit dem noradrenergen Blauen Kern (Locus coeruleus) des Hirnstamms (Abb. 5.1B), dessen Aktivierung Wachsamkeit und Unruhe, aber auch – in Verbindung mit den Amygdala – Furcht und Angst auslösen kann.

Wie bereits erwähnt, hemmt das anfallende Cortisol die Immunabwehr und drosselt die weitere CRH-Ausschüttung. Eine wichtige Klasse von Stoffen, mit denen Immunzellen untereinander kommunizieren, sind die Zytokine, zum Beispiel das von Makrophagen gebildete Interleukin-1 (IL-1) (Abb. 4.20). Es regt andere Immunzellen zur Bildung von IL-2 und IL-4 an, die ihrerseits die Reifung der Immunzellen fördern. Zytokine informieren auch das Gehirn. So stimuliert IL-1 im Hirnstamm den Nucleus tractus solitarius, der den Organismus schläfrig macht.

Betrachtet man die Wechselwirkungen zwischen Streß (Streßsystem) und Infektion (Immunsystem), so ist folgendes sofort verständlich: Während sich der Organismus im Streß befindet, wird die Immunabwehr und damit das Auftreten von Entzündungsreaktionen unterdrückt (Immunsuppression), denn Cortisol hemmt die Freisetzung von IL-1. Während einer Streßphase hat man geringeren Immunschutz, der Körper ist also Infektionen leichter ausgesetzt. Daraus folgt, daß Menschen, deren Immunsystem geschwächt ist, während Grippeperioden jeden Streß vermeiden sollten. Dies gilt besonders für ältere Menschen, vor allem aber auch für HIV-Positive und AIDS-Patienten. Daraus folgt auch, daß Schutzimpfungen während Examensstreß – etwa prophylaktisch gegen Grippe – wenig wirksam sind. Während einer Streßphase sollte man besser überhaupt keine Impfungen vornehmen. Eine andere bekannte Erfahrung ist, daß bei starkem Berufsstreß in Grippeperioden kaum entzündliche Immunreaktionen (Halsentzündungen, Fieber) auftreten. Sobald man nach der Streßphase abrupt in Ruhestellung geht, bricht die Grippe häufig stark aus mit ihren entzündlichen inflammatorischen Reaktionen.

Die immunsuppressive Wirkung des Cortisols unterliegt assoziativer Konditionierung. So wird zum Beispiel bei einer unharmonischen Ehe das Immunsystem eines kranken Ehepartners nicht nur durch das ständige Nörgeln und Quälen des anderen Partners geschwächt, sondern schon allein durch die mit jenem Partner assoziierten Eigenschaften (Sprache, Schritte, Parfum). Daraus ergeben sich Empfehlungen für harmonische Formen des Zusammenlebens, speziell bei der Alten- und Krankenpflege.

Was geschieht, wenn die Hypophysen-Nebennierenrinden-Streßachse krankhaft schwach ausgeprägt ist? Mangels Cortisol neigen dann die Immunantworten überzuschießen (vgl. Abb. 4.20). Die Folge ist erhöhte IL-1-Produktion, verbunden mit einer Erregung jener Hirnstrukturen, die Schläfrigkeit auslösen. Das Immunsystem aktiviert weiterhin Entzündungsprozesse und neigt zu Autoimmunreaktionen wie rheu-

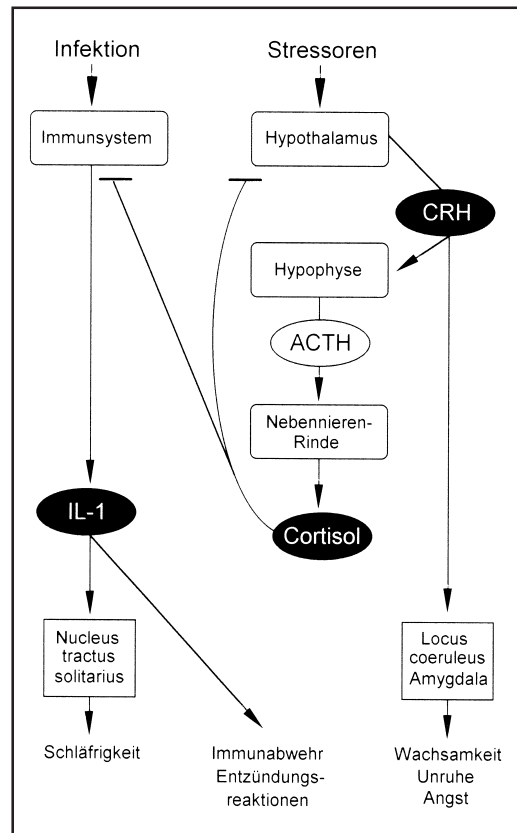


Abb. 4.20 Beziehungen zwischen Streß- und Immunsystem

matoide Arthritis, Muskelschmerzen und allergische Syndrome. Vielleicht erklärt sich hieraus das chronische Müdigkeitssyndrom («Chronic-Fatigue-Syndrome»). Es handelt sich dabei um ein komplexes, relativ unspezifisches Syndrom verbunden mit gelegentlichen Lymphknotenschwellungen, Kopf-, Muskel-, Gelenk-, Hals-schmerzen, Schleiersehen, Konzentrationsstörungen, Frösteln, Hitzegefühl, Schwindel, Übelkeit und Darmbeschwerden. Die betroffenen Patienten sind monatelang ohne ersichtlichen Grund depressiv, lethargisch, müde und antriebslos.

Konditionierte Immunantworten

Die Rapsblüte, für viele von uns ein positives visuell-olfaktorisches Erlebnis, kann für Allergiker in mehrfacher Hinsicht zur ernsthaften Qual werden, vor allem dann, wenn klassische Konditionierungen mitwirken. Dann löst nicht nur der Blütenpollen als unkonditionierter Stimulus (US) den asthmatischen Anfall, die unkonditionierte Reaktion (UR), aus. Allein der Anblick des gelben Rapsfeldes auf einem Foto oder das gesprochene Wort *Raps* genügt. Denn

nach wiederholter Paarung der Farbe Raps gelb bzw. des gesprochenen Wortes *Raps* mit dem reaktionsauslösenden Pollen werden die zunächst neutralen Reize zu konditionierten Stimuli (CS) (vgl. auch Kap.7.4).

Auch die Hemmung von Immunantworten ist konditionierbar. Im klassischen Experiment von Ader und Cohen wurde Ratten eine immunsuppressive Substanz (US) in Kombination mit Zuckerlösung (CS) verabreicht. Nach wiederholter CS-US Paarung an aufeinanderfolgenden Tagen führte allein die gebotene Zuckerlösung zur Immunsuppression. Das zeigte sich darin, daß die Ratten nach Injektion von Antigenen (Schafsblut) und der Gabe von Zuckerlösung deutlich weniger Antikörper produzierten als Ratten aus Kontrollgruppen, die zwar ebensoviel Immunsuppressivum und Zuckerlösung erhalten hatten, jedoch der speziellen Konditionierungsprozedur (CS-US Paarung) nicht unterzogen waren. Hier lag also konditionierte Immunsuppression vor. In entsprechender Weise lassen sich Immunantworten auch unterstützen. Die Befunde zeigen, welche große Bedeutung Assoziationen auf den Immunstatus des Körpers ausüben und unbewußt in Regulationsprozesse schützend eingreifen können.

4.8 Zur Verhaltensmotivation halten wir verschiedene Punkte fest:

1. Es gibt **homöostatische** Formen der Motivation (Hunger/Sättigung, Durst) und **nichthomöostatische** Formen (Sexualität, Aggressivität).
2. **Hunger** und **Sättigung** regeln das Körpergewicht. Hunger wird am Blutzuckerspiegel durch Chemo-rezeptoren im lateralen Hypothalamus abgelesen. Der ventromediale Hypothalamus trägt zur Sättigung bei. Das von Fettzellen abgegebene Hormon **Leptin** ist in den Regelungsprozeß eingebunden, in dem es zum Beispiel die Freisetzung des Hunger-signalisierenden **Neuropeptid Y** drosselt.
3. **Durst** regelt den osmotischen Wert der Zellsaftkonzentration. Wasserverlust kann durch Osmo-rezeptoren gemessen werden (**osmotischer Durst**). Die Abnahme extrazellulärer Flüssigkeit wird am Absinken des Blutvolumens (Blutdruck) mit Hilfe von Barorezeptoren abgelesen (**hypovolämischer Durst**). Gleichzeitig schützen die Nieren **Renin** aus, das das Durstsystem durch Synthese von **Angiotensin II** weckt.
4. **Sexualität** ist durch Geschlechtschromosomen festgelegt und wird durch **Geschlechtshormone** in sensiblen Phasen geprägt. Neuronenschaltungen für männliches und weibliches Verhalten sind in beiden Geschlechtern angelegt; während der Prägung wird die Schaltung des anderen Geschlechts unterdrückt. Bei entsprechenden Testosteron- bzw. Östrogenspiegeln steuert der **sexuell dimorphe Nucleus** der präoptischen Area in Verbindung mit hypothalamischen, limbischen und corticalen Strukturen das **Paarungsverhalten**. Für Unterschiede in der **sexuellen Orientierung** ist ein Bereich des suprachiasmatischen Nucleus (mit)verantwortlich.
5. **Partner- und Mutter/Kind-Bindungen** werden durch das Hormon Oxytocin gefestigt. Bei Mäusen bewirkt sensorischer Kontakt zum Säugling eine Aktivierung von **fosB-Genen**, die das Pflegeverhalten der Mutter steuern. Optimale Fürsorge wirkt sich später auf die **Streßtoleranz** aus. Nagetiere können die Verschiedenheit ihrer Gene am **Körpergeruch** erkennen. Für das Duftprofil ist ein Chromosomenabschnitt (**MHC-Komplex**) zuständig, der auch das immunologische Kennzeichen des Gewebes festlegt.
6. **Verteidigung und Angriff** tragen zum Schutz des Individuums bei. Aggressivität wird im Gehirn der Säuger auf verschiedenen Stufen gesteuert: Grundlegende Motorkoordinationen (Hirnstamm), artspezifische Verhaltensmuster (mesencephales Höhlengrau), Zusammenstellung der Verhaltenskomponenten (Hypothalamus), Anpassung (Amygdala, Neocortex).
7. **Streß** schützt den Organismus in Ausnahmesituationen durch Ausschüttung von **Noradrenalin** (Sympathicus/Nebennierenmark-Achse: Steigerung der Wachsamkeit und der Kreislauffunktion) und **Cortisol** (Hypophysen/Nebennierenrinden-Achse: Immunsuppression). Bei Dauerstreß wirken sich die Streßhormone negativ aus (Bluthochdruck, Nierenversagen, Arteriosklerose, Degeneration von Neuronen des Hippocampus). Streßbewältigung hängt von der Art der aktiven oder passiven Begegnung ab (aktive bzw. passive Verlierertypen). Sozialer Streß kann durch Bindung und Zuwendung (zum Beispiel «Begrüßungslecken») aber auch durch Festlegung von Dominanzbeziehungen abgebaut werden. Streßsystem und Immunsystem sind durch die Hormone **Noradrenalin**, **CRH**, **Cortisol**, **β-Endorphin** und **Interleukin-1** in vielfältiger Weise miteinander verschränkt (Psychoneuroimmunologie). Harmonische Lebensweise trägt zur Stärkung des Immunsystems bei. Das Immunsystem läßt sich durch Konditionierungen beeinflussen.

4.9 Literatur

- Ader R. (1997) Psychoneuroimmunology. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Ader R. and Cohen N. (1985) CNS-immune system interactions: conditioning phenomena. *Behav. Brain Sci.* 8, 379–426
- Adkins-Regan E. (1981) Early organizational effects of hormones. An evolutionary perspective. In: N. T. Adler (ed.) Neuroendocrinology of reproduction. Physiology and behavior. Plenum, New York
- Adler N., Pfaff D., and Goy R. W. (eds.) (1985) Reproduction. Handbook of behavioral neurobiology, Vol. 7. Plenum, New York
- Anderson B. (1953) The effect of injections of hypertonic NaCl solutions into different parts of the hypothalamus of goats. *Acta Physiol. Scand.* 28, 188–190
- Arai Y., Yamanouchi K., and Matsumoto A. (1986) Neuroendocrine mechanisms for the expression of lordosis behavior in the rat. In: Y. Oomara (ed.) Emotions. Karger, Basel
- Barinaga M. (1991) How the nose knows: olfactory receptor cloned. *Science* 252, 209–252
- Barrat E. S. (1997) Aggression/impulsivity: neurobiological correlates. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Beauchamp G. K., Yamazaki K. and Boyse A. (1985) Geruchliche Ausprägung von genetischen Unterschieden. *Spektrum Wiss.* 9/85, 86–94
- Bendow C. P. (1988) Sex differences in mathematical reasoning ability in intellectually talented preadolescents: their nature, effects, and possible causes. *Behav. Brain Sci.* 11, 169–232
- Boehmer H. v. und Kisielow P. (1992) Selbst-Erkenntnis des Immunsystems. *Spektrum Wiss.* 1/92, 36–44
- Brennan P., Kaba H., and Keverne E. B. (1990) Olfactory recognition in a simple memory system. *Science* 250, 1223–1226
- Burchell B. (1991) Turning on and turning off the sense of smell. *Nature* 350, 16–17
- Campfield L. A., Smith F. J., Guisez Y., Devos R., and Burn P. (1995) Recombinant mouse OB protein: evidence for a peripheral signal linking adiposity and central neural networks. *Science* 269, 546–549
- Campfield L. A., Smith F. J., and Burn P. (1997) Obesity, genetics. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Capranica R. R. (1965) The evoked vocal response of the bullfrog. A study of communication of sound. MIT-Press, Cambridge MA
- Capranica R. R. (1976) Morphology and physiology of the auditory system. In: R. Llinás and W. Precht (eds.) Frog neurobiology. Springer, Berlin
- Cases O., Seif I., Grimsby J., Gaspar P., Chenk K. et al. (1995) Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAO-A. *Science* 268, 1763–1766
- Crews D. (1987) Psychobiology of reproductive behavior: an evolutionary perspective. Prentice Hall, Englewood Cliffs, N.J.
- Daly M. and Wilson M. (1995) Discriminative parental solicitude and the relevance of evolutionary models to the analysis of motivational systems. In: M. S. Gazzaniga (ed.) The cognitive neurosciences. MIT Press, Cambridge
- De Caro G. and Epstein A. N. (1986) The physiology of thirst and sodium appetite. Plenum, New York
- Duman R. S. (1995) Regulation of intracellular signal transduction and gene expression by stress. In: M. J. Friedman, D. S. Charney, and A. Y. Deutch (eds.) Neurobiological and clinical consequences of stress. Lippincott-Raven, Philadelphia
- Epstein A. N. (1997) Drinking behavior. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Erickson J. C., Hollopeter G., and Palmiter R. D. (1996) Attenuation of the obesity syndrome of *ob/ob* mice by the loss of neuropeptide Y. *Science* 274, 1704–1707
- Everitt B. J. (1990) Sexual motivation: a neural and behavioural analysis of the mechanisms underlying appetitive and copulatory responses of male rats. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 14, 217–227
- Ewert J.-P. (1980) Neuroethology. Springer, Berlin
- Fabris N., Markovic B., Spector N. H. and Jankovic B. D. (eds.) (1995) Neuroimmunomodulation: the state of the art. New York Acad. Sci., New York
- Fox T. O., Tobet S. A., and Braun M. J. (1997) Sex differences in human brain and behavior. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Freeman W. J. (1991) Physiologie und Simulation der Geruchswahrnehmung. *Spektrum Wiss.* 4/91, 60–69
- Gallistel C. R. (1973) Self-stimulation: the neurophysiology of reward and motivation. In: J. A. Deutsch (ed.) The physiological basis of memory. Academic Press, New York
- Genazzani A. R., Nappi G., Petraglia F., and Martignoni E. (eds.) (1990) Stress and related disorders from adaptation to dysfunction. Parthenon, Park Ridge
- Gerald C., Walker M. W., and Weinshank R. L. (1996) A receptor subtype involved in neuropeptide-Y-induced food intake. *Nature* 383, 168–170
- Haberman J. M. and Yesalis C. E. (1995) Die Geschichte der androgen-anabolen Stereoiden. *Spektrum Wiss.* 4/95, 82–88
- Hall G., Compston A., and Scolding N. J. (1997) Beta-interferon and multiple sclerosis. *Trends Neurosci.* 20, 63–67
- Halpern D. F. (1986) Sex differences in cognitive abilities. Lawrence Erlbaum, Hillsdale NJ
- Holst D. v. (1994) Auswirkungen sozialer Kontakte bei Säugetieren. *Biologie in unserer Zeit* 24, 164–174
- Holst D. v. (1996) Psychosocial stress and its pathophysiological effects in treeshrew (*Tupaia belangeri*). In: T. H. Schmidt, T. M. Dembroski, and G. Blümchen (eds.) Biological and psychological factors in cardiovascular disease. Springer, Berlin
- Holst E. v. and St. Paul U. v. (1963) On the functional organisation of drives. *Anim. Behav.* 11, 1–10
- House J. S. and Landis K. R. (1988) Social relationships and health. *Science* 241, 540–545
- Juraska J. M. (1986) Sex differences in developmental plasticity of behavior and the brain. In: W. T.

- Greenough and J.M. Juraska (eds.) *Developmental neuropsychology*. Academic Press, New York
- Jürgens U. (1983) Control of vocal aggression in squirrel monkeys. In: J.-P. Ewert, R.R. Capranica, and D.J. Ingle (eds.) (1983) *Advances in vertebrate neuroethology*. Plenum, New York
- Jürgens U. (1992) On the neurobiology of vocal communication. In: H. Papoušek, U. Jürgens, and M. Papoušek (eds.) *Nonverbal vocal communication*. Cambridge Univ. Press, Cambridge
- Jürgens U. and Ploog D. (1981) On the neural control of mammalian vocalization. *Trends Neurosci.* 4, 135–137
- Kimura D. (1983) Sex differences in cerebral organization for speech and praxic functions. *Can. J. Psychol.* 37, 19–35
- Kimura D. (1983) Weibliches und männliches Gehirn. *Spektrum Wiss.* 11/92, 104–113
- Krieger J. und Breer H. (1994) Der Geruchssinn: Die Grundlagen der Duftwahrnehmung. *Biologie in unserer Zeit* 24, 70–76
- Lagrange A.H., Ronnekleiv O.K., and Kelly M.J. (1995) Estradiol-17 β and u-opioid peptides rapidly hyperpolarize GnRH neurons: a cellular mechanism of negative feedback? *Endocrinology* 136, 2341–2344
- Legg C.R. and Booth D.A. (eds.) (1984) *Appetite. Neural and behavioral bases*. Oxford Univ. Press, Oxford
- LeVay S. (1991) A difference in hypothalamic structure between heterosexual and homosexual men. *Science* 253, 1034–1037
- Liú D., Diorio J., Tannenbaum B., Caldji C., Francis D., Freedman A., Sharma S., Pearson D., Plotsky P.M., and Meaney M.J. (1997) Maternal care, hippocampal glucocorticoid receptors, and hypothalamic-pituitary-adrenal responses to stress. *Science* 277, 1659–1662
- Loewy A.D. and Spyer K.M. (eds.) (1990) *Central regulation of autonomic functions*. Oxford Univ. Press, Oxford
- Logue A.W. (1991) *The psychology of eating and drinking*. Freeman, San Francisco
- Marx J. (1995) Snaring the genes that divide the sexes for mammals. *Science* 269, 1824–1825
- McEwen B.S. (1995) Stressful experience, brain, and emotions: developmental, genetic, and hormonal influences. In: M.S. Gazzaniga (ed.) *The Cognitive neurosciences*. MIT Press, Cambridge
- Milner P.M. (1997) Brain stimulation reward. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Montague C.T., Farooqi I.S., and O'Rahilly S. (1997) Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 387, 903–907
- Morgensen G.J., Jones D.L., and Yim C.Y. (1980) From motivation to action: functional interface between the limbic system and the motor system. *Prog. Neurobiol.* 14, 69–78
- Myers R.E., Swett C., and Miller M. (1973) Loss of social group affinities following prefrontal lesions in free-ranging macaques. *Brain Res.* 64, 257–269
- Numan M. (1997) Maternal behavior, brain control. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Nunez A. and Clemen L. (1997) Sexual behavior, brain control. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Pawlik K. (1976) *Dimension des Verhaltens*. Huber-Verlag, Bern
- Pfaff D.W. (1980) *Estrogens and brain function*. Springer, New York
- Pfaff D.W. and Schwartz-Giblin S. (1988) Cellular mechanisms of female reproductive behaviors. In: E. Knobil and G.D. Neill (eds.) *The psychology of reproduction*. Raven, New York
- Renfrew S. and Hutchinson R.R. (1983) The motivation of aggression. In: E. Satinoff and P. Teitelbaum (eds.) *Handbook of behavioral neurobiology*, Vol. 6. Plenum, New York
- Royal W., McArthur J.C., and Johnson R.T. (1997) Human immunodeficiency virus infection, neurological complications. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Sachs B.D. and Meisel R.L. (1988) The Physiology of male sexual behavior. In: E. Knobil and G.D. Neill (eds.) *The physiology of reproduction*. Raven, New York
- Sapolsky R.M. (1990) Streß in der freien Natur. *Spektrum Wiss.* 3/90, 114–121
- Sapolsky R.M. (1996) Why stress is bad for your brain. *Science* 273, 749–750
- Sapolsky R.M. (1997) The importance of a well-groomed child. *Science* 277, 1620–1621
- Schedlowski M. und Tewes U. (1996) Psychoneuroimmunologie. *Spektrum Akademischer Verlag*, Heidelberg
- Simerly R.B. (1990) Hormonal control of neuropeptide gene expression in sexually dimorphic olfactory pathways. *Trends Neurosci.* 13, 104–111
- Solomon G.F. (1987) Psychoneuroimmunology: interactions between central nervous system and immune system. *J. Neurosci. Res.* 18, 1–9
- Spina M., Merlo-Pich E., Chan R.K.W., Basso A.M., Rivier J., Vale W., and Koob G.F. (1996) Appetite-suppressing effects of Urocortin, a CRF-related neuropeptide. *Science* 273, 1561–1564
- Stellar J.R. and Stellar E. (1985) *The neurobiology of motivation and reward*. Springer, Berlin
- Sternberg E.M. und Gold P.W. (1997) *Psyche, Streß und Krankheitsabwehr*. *Spektrum Wiss.* 11/97, 64–71
- Streit W. und Kincaid-Colton C.A. (1996) *Das Immunsystem des Gehirns*. *Spektrum Wiss.* 1/96, 80–85
- Suomi S.J., Harlow H.F., and Lewis J.K. (1970) Effect of bilateral frontal lobectomy on social preferences of rhesus monkeys. *J. Comp. Physiol. Psychol.* 70, 448–453
- Swaab D.F. and Hofman M.A. (1995) Sexual differentiation of the human hypothalamus in relation to gender and sexual orientation. *Trends Neurosci.* 18, 264–270
- Swanson L.W. (1983) The hippocampus and the concept of the limbic system. In: W. Seifert (ed.) *Neurobiology of the hippocampus*. Academic Press, London
- Swanson L.W. (1987) The hypothalamus. In: A. Björklund, T. Hökfelt, and L.W. Swanson (eds.) *Integrated systems of the CNS. 1. Hypothalamus, hippocampus, amygdala, retina*. Elsevier, Amsterdam
- Swanson L.W. (1991) Biochemical switching in hypothalamic circuits mediating responses to stress. *Prog. Brain Res.* 87, 181–200

- Turton M.D., O'Shea D., and Bloom S.R. (1996) A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 379, 69–71
- Wallis C. (1983) Stress: can we cope? *Time* 6, 44–52
- Zucker I. (1983) Motivation, biological clocks and temporal organisation of behavior. In: E. Satinoff and P. Teitelbaum Motivation. *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Vol. 6. Plenum, New York
-

Kapitel 5:

Emotionen und Stimmungen: Euphorie, Depressionen, Angst, Sucht, Innere Uhr

5.1 Entdeckung der Belohnungs- und Bestrafungssysteme

Stimmungen

Unser Verhalten wird durch rationales Denken und gefühlsbetonte Antriebe bestimmt. Vermutlich werden unsere Stimmungen durch ein Regulationssystem im Gehirn eingestellt, das, einem mehr oder weniger periodischen Schwingungsverlauf folgend, entsprechende Phasen positiver und negativer Stimmungslage als normal zuläßt. Eigentlich sollte man sich freuen, wenn man sich gerade in einem «Tief» befindet, denn das nächste «Hoch» kommt bestimmt. Wir sprechen von guter oder schlechter Laune. In bestimmten Situationen fühlen wir uns belohnt, in anderen dagegen bestraft. Aber auch dieselbe Situation kann je nach Stimmungslage durchaus unterschiedlich bewertet werden.

Hirn-Selbstreizungsversuche

Gibt es für dieses Stimmungsverhalten neurobiologische Korrelate im Gehirn? Der amerikanische Neurophysiologe James Olds hatte 1945 bei Ratten eine wichtige Entdeckung gemacht: Er implantierte Elektroden in verschiedene Orte ihres Gehirns und gab den Ratten die Möglichkeit, einen Hebel zu bedienen, der einen Stromkreis schloß und elektrische Hirnstimulation bewirkte (intrakranielle Selbstreizung). Olds stellte fest, daß die Ratte bei bestimmten Elektrodenpositionen die Stimulation als angenehm empfunden haben mußte, denn – nachdem sie zufällig an den Hebel stieß – lernte sie schnell, denselben zu bedienen. Überraschend

war, daß sie ihn fortwährend fast bis zur Erschöpfung betätigte, 200 bis 3000 mal pro Stunde. Es gab aber auch Stimulationsorte, die nach zufälliger Hebelbetätigung konsequent gemieden wurden; sie wirkten offenbar unangenehm. Vermutlich wird Erregung bestimmter Hirnstrukturen als Belohnung oder Bestrafung empfunden. Das zeigte sich auch in Lernexperimenten, in denen die Hirnreize als positive bzw. negative Verstärker wirkten. Offenbar gibt es ein *Belohnungssystem* und ein *Bestrafungs- bzw. Angstsystem*. Andere Elektrodenpositionen lösten durchschnittlich 25 zufällige Hebelkontakte pro Stunde aus; solche Hirnregionen waren in diesem Zusammenhang indifferent.

Hungermotivation scheint die elektrische Hirn-Selbstreizung zu begünstigen, allerdings ist das Belohnungssystem mit dem Hungermotivationssystem nicht identisch. Es gibt Stimulationsorte im Gehirn, die entweder Fressen oder Selbstreizung oder beides auslösen. Die Befunde sind auf höhere Säuger – einschließlich den Menschen – übertragbar.

Zum Belohnungssystem gehören vor allem einige Strukturen des limbischen Systems. Jenes besteht aus folgenden telencephalen Anteilen: Gyrus parahippocampalis, Gyrus cinguli, Hippocampus, Amygdala, Septum, Nucleus accumbens, mediales Vorderhirnbündel; diencephale Komponenten sind: Nucleus thalami anterior, Regio praeoptica, Hypothalamus, Corpora mamillaria.

Zum Bestrafungssystem gehören Bereiche des vorderen Tegmentum, vor allem das die Hirnventrikel umgebende (periventriculäre) Höhlengrau des Zwischen- und Mittelhirns und Teile der Amygdala. Beide Systeme stehen miteinander teilweise in Verbindung, wobei das Bestrafungssystem auf das Belohnungssystem hemmend wirkt.

Belohnung und Dopamin

Chemische Hirn-Selbstreizungen an Ratten, bei denen mit Hilfe von Mikrokapillaren verschie-

dene Neurotransmitter von wenigen nI injiziert wurden, ergaben Hinweise darauf, daß Dopamin für das Belohnungssystem wirksam ist. Die Verbindung dopaminerger Neurone des ventralen Tegmentum mit dem Nucleus accumbens wird *mesolimbisches System* genannt (vgl. Abb. 5.14A). Cholezystokinin, Acetylcholin und andere Neurotransmitter sind dagegen im Bestrafungssystem wirksam. Das Bestrafungssystem – auch Angstsystem genannt – wird gehemmt durch Gamma-Aminobuttersäure (GABA).

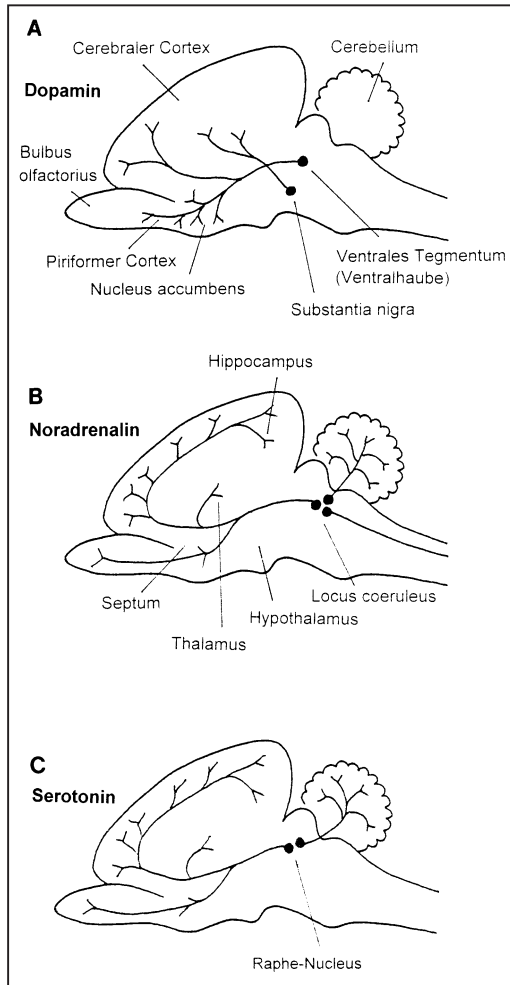


Abb. 5.1 Systeme für monoaminerge Neurotransmitter im Säugetiergehirn. A) Das dopaminerge mesolimbische System entspringt in der Ventralhaube des Mesencephalon; das dopaminerge nigrostriatale hat seinen Ursprung in der Substantia nigra, Pars compacta. B) Das noradrenerge System entspringt im Nucleus coeruleus des Rhombencephalon. C) Das serotonerge System entspringt im Raphe-Nucleus des Rhombencephalon

Verschiedene Untersuchungen weisen darauf hin, daß Lernprozesse beschleunigt werden, wenn Ratten mit Substanzen vorbehandelt worden sind, die die Dopaminfreisetzung fördern (zum Beispiel Amphetamine). Vorbehandlung mit Substanzen, die die dopaminerge Übertragung blockieren (zum Beispiel Clozapin, Chlorpromazin), können entgegengesetzte Effekte haben. Läsionsexperimente zeigen, daß dopaminerge Axone, die von Nervenzellen der mesencephalen Ventralhaube in das limbische System einstrahlen (Abb. 5.1A), intakt sein müssen, wenn elektrische Hirn-Selbstreizungsexperimente an entsprechenden Orten als Belohnung empfunden werden sollen.

Dopamin aktiviert das Belohnungssystem. Es signalisiert jedoch nicht nur Glück und Lust, es kann auch die Aufmerksamkeit auf positive Stimuli lenken und Lernprozesse unterstützen. Die Dopaminausschüttung steigt bereits, wenn die Aufmerksamkeit auf Ereignisse gelenkt wird, die Belohnung versprechen. Man hat zum Beispiel herausgefunden, daß beim Rattenmännchen die Dopaminwerte im Nucleus accumbens des limbischen Systems vor der Paarung schon allein beim Anblick des Weibchens um 44 Prozent ansteigen (vgl. hierzu auch Kap. 4.4). Die Werte erhöhen sich während der Paarung und sinken nach Beendigung des Paarungsgeschäfts wieder ab. Das ganze kann sich bei demselben Männchen in Anwesenheit eines anderen Weibchens wiederholen, wobei allerdings ein geringerer Dopaminspitzenwert erreicht wird.

Neben diesem mesolimbischen dopaminergen System gibt es ein nigrostriatales dopaminerges System, das seinen Ursprung in Neuronen des Schwarzen Kerns (Nucleus niger) des Mittelhirns hat (Abb. 5.1A). Seine Axone ziehen zum Striatum des Telencephalon. Sie spielen für die Bewegungskoordination eine wichtige Rolle. Dopamindefizit im Striatum führt zum Krankheitsbild der Schüttellähmung (Parkinsonsche Krankheit). Darauf wird in Kapitel 6.3 näher eingegangen. Einen Anstieg der Aktivität dopaminerger Neurone in Erwartung einer Belohnung besteht interessanterweise auch im ventralen Striatum (nahe des Nucleus accumbens). Diesem hat man lange Zeit ausschließlich motorkoordinative Funktionen zugeschrieben.

Es gibt weitere Neurotransmitter, die die Stimmungslage beeinflussen: Noradrenalin, das in Neuronen des Blauen Kerns (Locus coeruleus) entsteht (Abb. 5.1B), und Serotonin, das in dem benachbarten Raphe-Kern des Nachhirns gebildet wird (Abb. 5.1C). Eine Besonderheit der Neu-

rone des Blauen Kerns und des Raphe-Kerns besteht darin, daß sie durch starke Verzweigung ihrer Axone ausstrahlen (Divergenz) und dadurch verschiedene Hirnregionen gleichzeitig beeinflussen können. Entsprechend des axonalen Verzweigungsgrades werden die von einer Nervenzelle ausgesandten Impulse insgesamt immens vervielfacht. Je nach Höhe der Aktivität dieser Neurone können damit in verschiedenen Hirnbereichen Zustände für Informationsverarbeitung gleichzeitig eingestellt, modifiziert, moduliert oder an bestimmte innere und äußere Gegebenheiten angepaßt werden.

Normalerweise besteht im Verhältnis der verschiedenen Neurotransmitterwirkungen eine Art Spielraum im Sinne eines «neurochemischen Gleichgewichts». Starker Mangel oder Überschuß führt zu Abweichungen von dieser Norm.

5.2 Störung neurochemischer Gleichgewichte durch Drogen

Cocain

Jene neuralen Mechanismen, die Verhaltensweisen und Emotionen regulieren, entstanden durch natürliche Auslese, um die Fitness zu maximieren. Drogen, die positive Emotionen auslösen, wirken dem entgegen. Sie geben ein falsches Signal. Hierzu gehört Cocain.

Cocain ist ein natürliches Insektizid, das die Blätter des Coca-Strauches *Erythroxylon coca* vor Insektenlarven schützt. Es blockiert in den Endigungen der Nervenfasern der Larven die Na^+ -Ionenkanäle, steigert im Gehirn die Wirkung des Neuropeptids Octopamin und beeinflusst auf diese Weise den Stoffwechsel und das Verhalten des Insekts. Im Jahre 1860 wurde das Alkaloid Cocain von Albert Nieman aus Coca-Blättern isoliert und seit 1862 bei Merck in Darmstadt produziert.

Als Droge erhöht Cocain im Belohnungssystem der Säuger die Dopamin-Konzentration. Cocain inaktiviert an den dopaminergen Synapsen die Rückaufnahme von Dopamin in das präsynaptische Neuron (Abb. 5.2, vgl. auch Farbtafel III, C; S. 40). Der dadurch steigende Dopaminspiegel erhöht die Dopaminwirkung und löst im Belohnungssystem Euphorie und Wohlbehagen aus. Zudem werden Reaktionsbereitschaft und Lei-

stungsfähigkeit erhöht, der Hunger wird dagegen unterdrückt. Die besondere Gefahr liegt in der Cocain-Sucht.

Die Kenntnis der stimulierenden Wirkung von Cocain ist alt und reicht mindestens bis zu den Inka (1200–1500) zurück. Ihre Sonnengötter, vertreten durch die Priester, empfahlen den Genuß von Blättern des Coca-Strauchs. Die gigantischen Bauten der Inka setzten geradezu übermenschliche Kraft und Ausdauer in sauerstoffarmen Höhen voraus. Der Antrieb hierzu wurde unterstützt durch Cocain, das die Bauarbeiter durch Kauen von Coca-Blättern zu sich nahmen. Hunger stellte sich kaum ein. Die gefährlichen Wirkungen des Cocains traten aufgrund der geringen Lebenserwartung bei dieser Arbeitsweise in den Hintergrund.

Die Gefahren des Cocain wurden bis zur Jahrhundertwende übrigens auch in Europa übersehen. Im Jahre 1863 mixte der korsische Chemiker Angelo Mariani Coca-Extrakte mit Wein. Der nach ihm benannte Vino Mariani fand großen Anklang und wurde sogar mit einer Medaille ausgezeichnet. In der neuen Welt, dem puritanischen Nordamerika, war Alkohol verboten. Der Apotheker John Pemberton aus Georgia ersetzte im Vino Mariani den Wein durch anregende koffeinhaltige Colanin-Extrakte aus der Nuß des Cola-Strauchs. Colanin hat gegenüber dem Caffein des Kaffees den Vorteil, daß es anregend wirkt, ohne das sympathische Nervensystem mit zu aktivieren, was sich – bei starkem Kaffeegenuß – in Herzklopfen und Schweißausbrüchen auswirken kann.

Im Jahre 1888 war die amerikanische Variante des Getränks, Coca-Cola, im Handel. 1903 wurde Cocain aus der Rezeptur genommen, denn man hatte erkannt, daß Cocain süchtig macht. Die erfrischend anregende Wirkung des Colanins in Verbindung mit Kohlensäure blieb.

Cocain unterliegt der Bundesrauschmittelverordnung. Relativ schnelle Gewöhnung an diese Droge steigert ihre Aufnahme, was zu

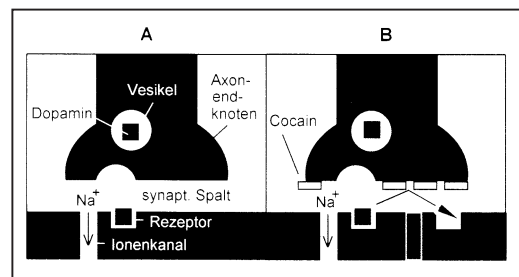


Abb. 5.2 Wirkungsweise von Cocain an einer dopaminergen Synapse. A) Synaptische Übertragung durch Dopamin als Neurotransmitter. Die G-Protein vermittelte Signaltransduktion ist hier nicht dargestellt; nähere Einzelheiten s. Anhang Abb. 9.1B). B) Cocain erhöht die Dopamin-Konzentration im synaptischen Spalt durch Hinderung der Rückaufnahme von Dopamin in den Axonendknoten (vgl. auch Farbtafel III, C)

übermäßiger Erhöhung des Dopaminspiegels führt. Starke Ich-Bezogenheit, Selbstüberschätzung bis zum Größenwahn, Identitätsverlust und damit verbundenes Ausklinken aus der Gesellschaft sind die Folge. Einige dieser Symptome können bei Schizophrenie auftreten. Bestimmte Syndrome der Schizophrenie beruhen vermutlich auf übermäßiger Wirkung von Dopamin.

Was ist Sucht?

Im Organismus herrschen regulierte neurochemische Gleichgewichte. Werden diese durch eine Droge gestört, dann aktiviert der Organismus Gegenmaßnahmen, die die Störung ausgleichen (Abb. 5.3). Solange sich Wirkung und Gegenwirkung die Waage halten, stellen sich neue Sollwerte und Gleichgewichte ein. Ein Hauptproblem liegt in der Gewöhnung an die Droge verbunden mit dem Nachlassen ihrer Wirksamkeit. Diese Toleranz verlangt nach Erhöhung der Dosis. Es entsteht psychische und körperliche Abhängigkeit. Durch die Gegenregulationen des Organismus und die Drogenzufuhr pendeln sich neue vorübergehende Gleichgewichte ein. Wird durch Absetzen der Droge (Entzug, Abstinenz) in diese Gleichgewichte eingegriffen, dann gewinnen die gegenregulatorischen Vorgänge die Oberhand.

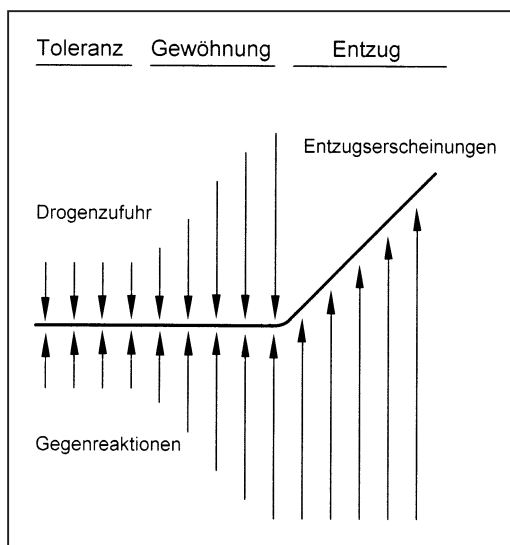


Abb. 5.3 Stadien der Drogensucht

Das äußert sich im Auftreten von Entzugserscheinungen (Übererregtheit, Schmerzen, Zittern, Kreislaufstörungen, Niedergeschlagenheit, Aggressivität und Schlaflosigkeit).

Dopamin und Cocain-Sucht

Dopamin ist in verschiedene Hirnfunktionen eingebunden, zum Beispiel Bewegungskoordination, Wahrnehmung und Emotion. Dies setzt entsprechende Balancen im Dopaminspiegel voraus. Welches sind die Mechanismen für den erforderlichen «Balance-Akt»? Offenbar spielt hierbei das Transportprotein eine Rolle, das Dopamin nach seiner Wirkung an der postsynaptischen Membran wieder in das präsynaptische Neuron zurück befördert. Man hat herausgefunden, daß «Knock-out»-Mäuse, denen das Gen für den Dopamin-Rücktransporter fehlt, hyperaktiv sind. Überraschenderweise sind jedoch die Dopaminspiegel im Gehirn dieser Tiere eher niedriger als in den Gehirnen von intakten Kontrolltieren. Offenbar wird infolge Dopaminüberschuß das gesamte Dopaminsystem (Dopaminsynthese, Dopaminrezeptoren) heruntergefahren. Trotz dieser Gegenregulation verbleibt eine erhöhte Dopaminwirkung, weil Dopamin an den Synapsen etwa 100mal länger verweilt. Möglicherweise läßt sich Sucht einmal durch Medikamente behandeln, die den Dopamin-Rücktransporter feinregulieren.

Ein anderer Aspekt der therapieorientierten Grundlagenforschung sieht Ansatzpunkte bei den verschiedenen Dopamin-Rezeptoren. Das Verlangen von Süchtigen nach Cocain wird durch niedrige Cocainspiegel ausgelöst, aber auch durch Episoden, die mit der Droge assoziiert worden sind. Diese Gier – craving genannt – soll angeblich «High-Qualität» haben. Das dabei aktivierte mesolimbische dopaminerge System löst dann den Rückfall aus. Man hat herausgefunden, daß für den Rückfall Dopaminrezeptoren des D₂-Typs verantwortlich sind, nicht dagegen D₁-Rezeptoren. Dopamin-Agonisten, die an letztere andocken, unterbinden sogar das Verlangen nach Cocain. D₁- und D₂-Rezeptoren unterscheiden sich zum Beispiel durch entgegengesetzte Modulation der Adenylatzyklase. Vielleicht geben D₁-Rezeptor-Agonisten einen weiteren therapeutischen Ansatzpunkt zur Behandlung von Sucht.

Amphetamin und Designer-Drogen

Amphetamin (Phenyläthylamin, auch Weckamin genannt) dringt in die Dopamin-haltigen Vesikel ein und drängt auf diese Weise Dopamin zusätzlich in den synaptischen Spalt (Farbtafel III, B; S. 40). Die Auswirkungen gleichen etwa denen des Cocains, verbunden mit erheblichem Suchtpotential. Abkömmlinge des Phenyläthylamins erhöhen den Spiegel verschiedener monoaminerger Neurotransmitter (Dopamin, Noradrenalin, Serotonin). Das Verhältnis, in dem diese Neurotransmitter verstärkt werden, hängt vom chemischen Design (Abb. 5.4) der Droge ab («Designer-Drogen»). Es bestimmt die unterschiedlichen Wirkungen.

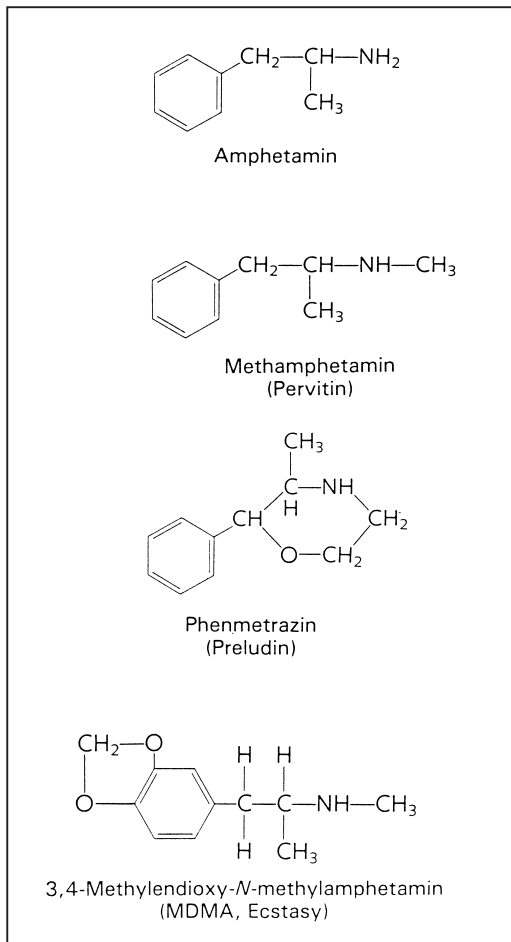


Abb. 5.4 «Designerdrogen», die sich vom Amphetamin ableiten

Ecstasy erhöht vor allem den Serotoninspiegel durch Verhinderung der Rückaufnahme von Serotonin in das präsynaptische Neuron (Farbtafel III, G; S. 40). Die anregende Wirkung besteht unter anderem in einer Steigerung des körperkontaktbezogenen Zusammengehörigkeitsgefühls. Noch in den siebziger Jahren soll diese Substanz zerstrittenen Ehepaaren als «Liebespille» verschrieben worden sein. Etwa jeder Zwölfte, der die verharmlosend genannte «Partydroge» einnimmt, riskiert den Tod, denn diesen Menschen fehlt genetisch bedingt ein Enzym, das Ecstasy abbauen kann.

Als Nebenwirkungen von Ecstasy werden Erhöhung der Herzschlagrate, Anstieg des Blutdrucks, Schwindel, Zittern und Schwitzen genannt. Die Beeinträchtigung der Wärme- und Osmoregulation durch Ecstasy birgt die Gefahr des Hitzekollaps und des Zusammenbrechens Jugendlicher beim Tanzen in der Disco. Folgewirkungen von Ecstasy sind Depressionen, Angstzustände, Übelkeit sowie Kreislauf- und Nierenbeschwerden. Es besteht ein eindeutiges Suchtrisiko. Der Versuch, die Folgewirkungen zu «beheben», führt häufig zur Einnahme harter Drogen wie Heroin.

Langzeitwirkungen wurden an Nagetieren und Affen untersucht. Hierbei zeigte sich, daß serotonerge Neurone nach einer einmaligen relativ hohen Dosis Ecstasy von 20 mg/kg, oder vier nacheinander gebotenen Dosen zu je 5 mg/kg, geschädigt werden. Die gängige Dosis in Discos ist 1,5 bis 2,0 mg/kg. Beim Abbau von Ecstasy entstehen aggressive Sauerstoffspezies (freie Radikale), die Neurone zerstören können.

Marihuana

Der psychoaktive Hauptwirkstoff von Marihuana und Haschisch ist das Cannabinoid delta9-Tetrahydrocannabinol THC. Es wird aus getrockneten Blüten und Zweigspitzen (Marihuana) bzw. getrocknetem Blütenharz (Haschisch) des indischen Hanf *Cannabis sativa* gewonnen. Marihuana-Tabak enthält heute durchschnittlich 3 Prozent THC. Es löst beim Menschen sogenanntes «high»-Gefühl aus verbunden mit Euphorie, Relaxation, Gedächtnislücken und übertriebenen Wahrnehmungsempfindungen bis hin zu Wahnvorstellungen. Nach höheren Dosen bei Langzeitgebrauch können sich Angstgefühle und paranoide Zustände einstellen. Als körperliche Symptome wurden zum Beispiel Ta-

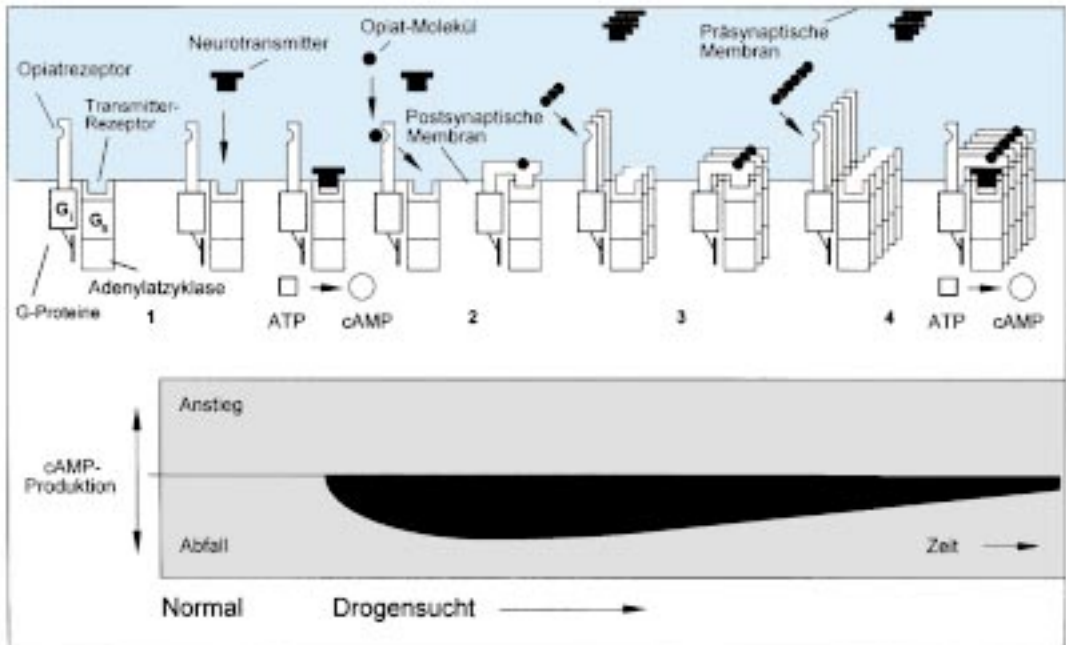


Abb. 5.5 Hypothese über synaptische Prozesse während der Opiat-Sucht. 1: Die Bindung von Neurotransmitter an den Rezeptor der postsynaptischen Membran führt normalerweise über stimulierende G_s -Proteine zur Bildung von zyklischem Adenosinmonophosphat (cAMP), das unter anderem die Membranerregbarkeit steuert (vgl. Anhang Abb. 9.1B). 2: Taucht Opiat im synaptischen Spalt auf, bindet es sich an Opiatrezeptoren, die über inhibierende G_i -Proteine die Adenylatzyklase hemmen (s. Linie mit Querstrich) und dadurch die Wirkung des Neurotransmitters unterbinden; daraufhin sinkt die cAMP-Produktion. 3, 4: Vermehrung der Transmitter- und Opiatrezeptoren inkl. G -Protein- und Adenylatzyklase-Einheiten (Gegenregulation). Dies erhöht die Möglichkeit, Neurotransmitter zu binden, verlangt jedoch gleichzeitig nach mehr Opiat (Toleranz); der cAMP-Spiegel steigt. 5: Nach Opiat-Entzug überwiegt die Neurotransmitter gesteuerte cAMP-Produktion und die Membranerregung steigt stark an (Entzugserscheinungen). 6, 7: Kompensation durch erhöhte Opiat-Zufuhr

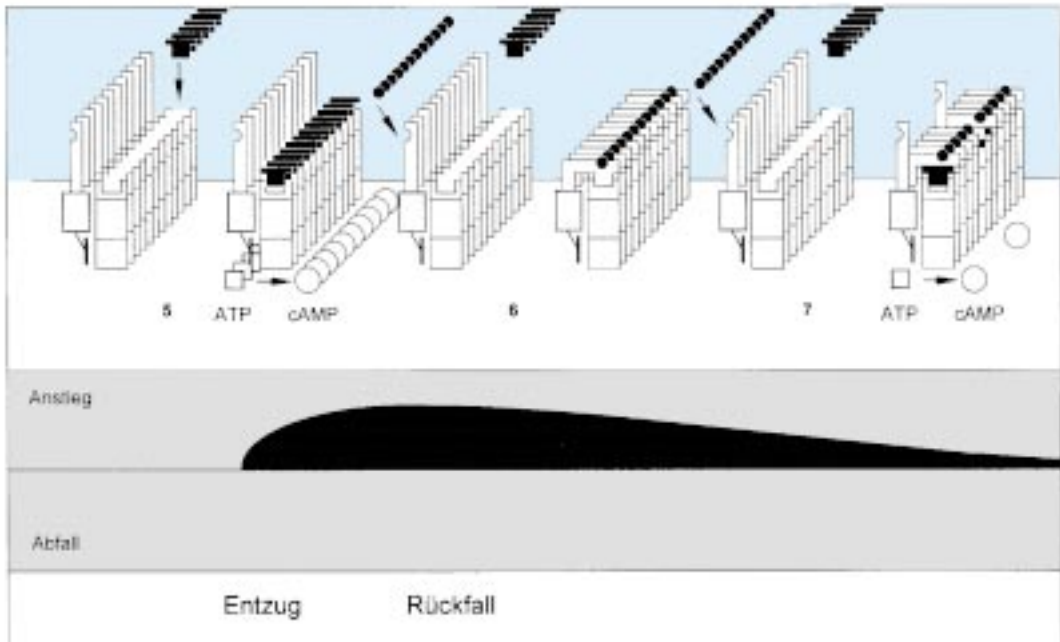
chydrien, Muskeltremor und Ataxie (Störungen der Bewegungskoordination) beobachtet. Die genauen Prozesse der Gewöhnung an THC sind noch unbekannt.

Im Gehirn von Säugern wurde ein Cannabinoid-Rezeptor CB_1 identifiziert. Er stimmt bei Mensch und Ratte in der Aminosäuresequenz zu 97 Prozent überein und wird durch das *SKR6*-Gen über *SKR6* RNA hauptsächlich in folgenden Hirnregionen exprimiert: Basalganglien und Substantia nigra pars compacta (Beziehung zum Tremor), molekulare Schichten des Cerebellum (Beziehung zur cerebellaren Ataxie), Hippocampus und corticale Schichten I und VI (Beziehung zu Lern- und Wahrnehmungseffekten), Nucleus accumbens (Beziehung zu Euphorie und Belohnungsgefühl). CB_1 gehört zu den inhibitorischen G_i -Protein gekoppelten

Rezeptoren. Durch Bindung von THC an den Rezeptor wird die Adenylatzyklase gehemmt und dadurch die Produktion von cAMP heruntergefahren.

Der natürliche endogene Ligand des CB_1 -Rezeptors ist ein Metabolit der Arachidonsäure (Arachidonylethanolamid, = «Anandamid»), der jedoch 4- bis 20fach weniger bindungsaktiv ist wie THC. Die Blockierung des Abbaus von Anandamid könnte therapeutisch vielfältig genutzt werden, wie Schmerzlinderung, Depressionen, Sedierung und Appetit.

In die Neuropharmakologie der Cannabinoide sind verschiedene Neurotransmitter eingebunden (Acetylcholin, GABA, Histamin, Serotonin, Noradrenalin, opioide Peptide), so daß der genaue Wirkungsmechanismus von THC zur Zeit kaum überschaubar ist. Zudem gibt es



periphere CB_2 -Rezeptoren, die zum Beispiel in Makrophagen sowie Mastzellen exprimiert sind und möglicherweise immunmodulatorische Funktionen erfüllen. In Tierexperimenten hatte hochdosiertes THC immunsuppressive Wirkung.

Nikotin

Man kann darüber streiten, ob Nikotin eine Droge ist. Nikotin ist zweifellos psychoaktiv und macht abhängig. Es gelangt durch das Rauchen in die Lunge und von dort aus in das Gehirn, wo es zu S-Nikotin umgewandelt wird. Dieses bindet sich an nikotinische cholinerge Rezeptoren, die normalerweise auf Acetylcholin ansprechen, was sich primär auf den Wachzustand und die Sensorik auswirkt. Wichtige Angriffspunkte liegen auch im Belohnungssystem. Versuche an Ratten zeigen, daß Nikotin vor allem an Rezeptoren des mesolimbischen Systems andockt, deren Neurone daraufhin angeregt werden, Dopamin freizusetzen. Nach vermehrter Zufuhr von Nikotin erhöht sich die Anzahl der nikotinischen Rezeptoren, was möglicherweise die relativ schnell eintretende Sucht

erklärt, von der sich kaum 1 Prozent der Raucher pro Jahr befreien können.

5.3 Opiatsucht

Opiatsysteme

Grundsätzlich kann es an den Synapsen verschiedene Gruppen von Rezeptoren geben, solche für Neurotransmitter, die die Signalübertragung von Neuron zu Neuron vermitteln und andere für Neuromodulatoren, die diese Vermittlung beeinflussen. Zu den Neuromodulatoren gehören zum Beispiel die endogenen Morphine (Endorphine). Für β -Endorphin, Enkephalin und Dynorphin – Vertreter hirneigener Opiatsysteme – stehen im ZNS der Säuger verschiedene Opiatrezeptoren zur Verfügung. Sie befinden sich zum Beispiel im temporalen Cortex, im limbischen System und im Rückenmark, vor allem in Bereichen, in denen Schmerzinformationen geleitet, moduliert und bewertet werden. Über die Aufgabe der Endorphine gibt es relativ wenig gesicherte Erkenntnisse. Einige Hinweise ergaben sich in den Kapiteln 4.6 und 4.7. Allerdings sind die Aus-

wirkungen und Folgewirkungen bekannt, wenn dem Gehirn Opiate zugeführt werden. Neben der Rauschwirkung (Euphorie, Sedierung, Analgesie) steht die Sucht im Vordergrund. Die gleiche Wirkung hat synthetisiertes β -Endorphin. Das Gehirn wird daher mit seinen eigenen Opiatsystemen sorgsam umgehen.

Neurobiologische Korrelate der Opiatsucht

Welches sind die neurobiologischen Korrelate der Opiatsucht? Es werden verschiedene Reaktionsmechanismen diskutiert. Abbildung 5.5 illustriert stark vereinfacht einen denkbaren Ausschnitt. Wir betrachten einen Synapsentyp, bei dem sich neben den Neurotransmitter-Rezeptoren Opiatrezeptoren befinden, die durch Bindung an Opiat oder opioide Peptide die Wirkung des Neurotransmitters hemmend modulieren können. Der Neurotransmitter dockt als «erster Bote» an seinen Rezeptor an. Dadurch wird ein G_s -Protein aktiviert, das Adenylatzyklase veranlaßt, die Synthese von zyklischem Adenosinmonophosphat cAMP zu vermitteln (Abb. 5.5 [1]). cAMP löst als «zweiter Bote» verschiedene Reaktionen in der Zelle aus, unter anderem die Membranerregung durch Ionenkanal-Aktivierung.

Alles verläuft normal, solange keine Opiate auftauchen. Wird Opiat zugeführt (Abb. 5.5 [2]), dann bindet es sich an den Opiatrezeptor. Die Morphin-Opioid-Rezeptoren gehören zur Gruppe der hemmenden G_i -Protein-gekoppelten Rezeptoren. Wenn Opiat an sie andockt, hemmt das G_i -Protein die Adenylatzyklase. Die aktivierten Neurotransmitterrezeptoren und Opiatrezeptoren «konkurrieren» dann über G_s - und G_i -Proteine um die Adenylatzyklase. In der Folge wird

- die Produktion von cAMP drastisch heruntergefahren
- die Erregbarkeit der betreffenden Neurone unterdrückt
- das komplexe Syndrom der Drogenwirkung aufgelöst

Eine Möglichkeit des Neurons, dem cAMP-Mangel gegenzusteuern, besteht darin, die Neurotransmitter-Rezeptoren mit zugeordneten G_s -Protein- und Adenylatzyklase-Einheiten

zu vermehren (Abb. 5.5 [3,4]). Wenn sich mit diesen – als Bestandteil jener Einheiten – auch Opiatrezeptoren und G_i -Proteine entsprechend vermehren (Toleranz, Resistenz), muß zur Erhaltung der Drogenwirkung die Drogenzufuhr erhöht werden. Wird die Droge abgesetzt (Entzug, Abstinenz), überwiegt jetzt die cAMP-Produktion (Abb. 5.5 [5]). Daraus resultiert übermäßige Membranerregung verbunden mit starken Reaktionen des vegetativen Nervensystems als Entzugserscheinungen. Durch Opiat-Zufuhr tritt Gegenregulation ein (Abb. 5.5 [6, 7]).

Nach der *Anti-Opiat-Hypothese* sind Anti-Opiatpeptide (AOP) die Gegenspieler der Opiat-Peptide, deren Bildungsorte im Gehirn zum Teil deckungsgleich sind. Demnach löst Opiatkonsum die Ausschüttung von AOP aus, die mit der Zeit die Opiatwirkung hemmen und das Verlangen nach weiterem Opiat veranlassen. Die Entzugserscheinungen beruhen dann auf der starken AOP-Wirkung. Injektion von AOP führt bei opiatoleranten Tieren zu starken Entzugserscheinungen und Angstzuständen. In der therapieorientierten Grundlagenforschung wird daher auch nach geeigneten AOP-Blockern gesucht, die einerseits starke Schmerzen ohne Nebenwirkung lindern und andererseits Drogenabhängige von der Droge entwöhnen könnten.

Methadon-Substitution

Bei der Entwöhnung von einer Droge müssen aus neurobiologischer Sicht folgende Punkte bedacht werden

- das Gehirn reagiert empfindlich auf Änderungen des Spiegels neuroaktiver Stoffe, wie Drogen
- je schneller der Einfluß einer Droge ist (zum Beispiel bei intravenöser Injektion), desto stärker wirkt sie im Gehirn, um so rascher läßt ihre Wirkung nach und um so früher und heftiger setzen die Entzugserscheinungen ein. Tritt die Drogenwirkung jedoch langsam ein, ist der Verlauf der Entzugserscheinungen schwächer
- langjährige Drogensüchtige greifen zur Droge vorrangig, um die Entzugserscheinungen zu lindern

Drogen mit einem langsamen Wirkungsschema könnten daher eine Möglichkeit bieten, die Hauptdroge zu ersetzen (substituieren) und langfristig abzusetzen.

Methadon (Polamidon) bindet sich an die Opiat-Rezeptoren und hat ein ähnliches Wirkungsschema wie Opiate mit eindeutigem Abhängigkeitspotential. Die Besonderheit der Methadonbehandlung besteht in der oralen Verabreichung (Abb. 5.6):

- Während intravenös injizierte Opiate im Gehirn sofort aktiv werden, setzt die Wirkung von Methadon – oral verabreicht – im Gehirn langsam ein, so daß das Entzugssyndrom milder ist
- Methadon hat durch teilweise Speicherung in der Leber Depotwirkung: oral verabreichte Opiate haben diese Wirkung nicht

Langsames Wirkungsschema und Depotwirkung ermöglichen dem behandelnden Arzt, eine individuelle Methadon-Tagesdosis festzulegen und damit einen relativ gleichbleibenden Schwellen-Pegel einzustellen. Das Ziel besteht darin, den Patienten durch langsame Gewöhnung zu entwöhnen. Unkontrollierte Methadongaben haben unvorhersehbare verheerende Auswirkungen, vor allem dann, wenn sie intravenös oder mit Opiaten kombiniert eingenommen werden.

Bei der Behandlung von Suchtkranken müssen neurobiologische und psychosoziale Aspekte zum Tragen kommen. Hierbei geht es darum, chronische Suchtentwicklungen frühzeitig zu bremsen. Ein wichtiger Ansatz jeder Suchttherapie gilt dem sogenannten Craving-Verhalten.

Verschiedene Formen der Sucht, derselbe Mechanismus?

Es wird vermutet, daß die verschiedenen Formen der Sucht (Nikotin, Glücksspiel, Workaholic, Alkohol, Cocain, Heroin) auf ähnlichen Opiatrezeptor-vermittelten Mechanismen beruhen und alle über den Nucleus accumbens des Belohnungssystems wirken. Cocain führt nämlich nicht nur zur Erhöhung des Dopamin-

spiegels im Belohnungssystem, sondern es beeinflusst zudem endogene Opiate. Dopamin kann auch selbst eine Bindung mit Opiatrezeptoren eingehen. Das Alkaloid Nikotin hat von seiner Struktur her stereochemische Ähnlichkeit mit Opiaten. Beim Abbau von Alkohol (Äthylalkohol) in der Leber entstehen morphin-ähnliche Alkaloide, die an Opiatrezeptoren andocken. Möglicherweise ist bei allen Formen der Sucht ein *CREB*-Gen in die cAMP vermittelten Prozesse eingeschaltet (vgl. auch Kap. 7.3 und Abb. 7.1).

Konditionierungsprozesse spielen bei Süchtigen zweifellos eine große Rolle. Zwischen den dopaminergen positiven Verstärkersystemen und den endogenen Opiatsystemen bestehen funktionelle Verbindungen. Vielleicht finden bei Spielsüchtigen und Workaholics konditionierte Aktivierungen der endogenen Opiatsysteme statt.

5.4 Störung neurochemischer Gleichgewichte durch Krankheit

Während Drogen als Neurostimulantien (Amphetamin, Cocain) bestimmte Neurotransmitter (Dopamin) aus dem Gleichgewicht bringen, können Neuroparmaka dazu dienen, krankhafte Störungen der Transmitterausschüttung wieder in ein Gleichgewicht zu setzen.

Schizophrenie

Der Begriff Schizophrenie («fragmentierter Verstand») wurde geprägt durch E. Bleuler im Jahre 1911. Etwa 1 Prozent der Bevölkerung sind von dieser Krankheit betroffen, die auf eine genetische Veranlagung schließen läßt. Wenn von eineiigen Zwillingen einer schizophren ist, dann liegt die Möglichkeit, daß der andere schizophren wird, bei 50 Prozent. Unter gewöhnlichen Geschwistern beträgt die entsprechende Wahrscheinlichkeit 13 Prozent. Betroffen ist das Chromosom 5 (möglicherweise auch die Chromosomen 6 und 22).

Zu den biologischen Ursachen der Schizophrenie gehören vermutlich Veränderungen im Dopaminstoffwechsel des mesolimbischen Sy-

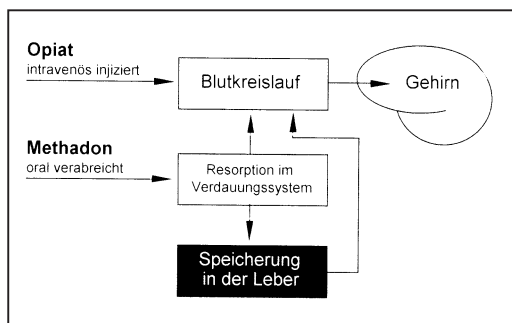


Abb. 5.6 Einwirkung von Methadon im Vergleich zu Opiat

stems, verbunden mit verstärkter Dopaminwirkung. Möglicherweise sind andere Neurotransmittersysteme mitbetroffen, denn vor allem Serotonin, Noradrenalin, Glutamat und Neurotensin werden vom Hirn-Dopamin beeinflusst. Intellektuelle Defizite werden in Zusammenhang gebracht mit geringeren anatomischen und funktionellen Asymmetrien der Großhirnhemisphären (im Vergleich zum Durchschnitt der Bevölkerung) und entsprechenden Einbußen in der Differenzierung der Sprachareale. Zu den biologischen Komponenten treten psychosoziale Faktoren. Dabei stellt sich auch die Frage nach Ursache und Wirkung. Es wäre denkbar, daß Defizite durch jahrelangen Aktivitätsverlust psychischer Funktionen gefördert werden (vgl. Kap. 2.6 und 7.3–7.6). Die Hypothese, daß Schizophrenie in Zusammenhang gebracht werden kann mit abnormen Immunantworten auf ein Virus, ist sehr umstritten.

Das Krankheitsbild der Schizophrenie umfaßt zwei Hauptsyndrome, die getrennt oder teilweise zusammen auftreten können

- Wahrnehmungsstörungen; Überbewertung von Nebensächlichem; Zufälliges als bedrohlich empfinden; euphorische Wahngedanken und Halluzinationen, bei denen die Grenze zwischen Innenwelt und Außenwelt aufgehoben ist
- Einschränkung emotionaler Regungen; Verarmung des Gefühlslebens; Verlust von Antrieb und Motivation; völliges Sichzurückziehen

Das erste Syndrom wird den *Psychosen* zugeordnet, denn die Betroffenen verlieren den Bezug zur Realität. Dabei stellt sich die Frage, wie Halluzinationen entstehen.

Exkurs: Sinnestäuschungen

Ein Exkurs soll zunächst veranschaulichen, unter welchen Bedingungen Sinnestäuschungen bei Menschen auftreten, die nicht unter Halluzinationen leiden. Hier bieten sich Beispiele aus der Sinnesphysiologie an. Das visuelle System vermag, zwischen der Wahrnehmung von Bewegungen und selbstinduzierten Bewegungen zu unterscheiden. Wir können entscheiden, ob auf der Netzhaut das Bewegungsmuster eines Autos von einem fahrenden Auto stammt oder dadurch zustande kommt, daß wir unseren

Blick vor dem stehenden Auto schweifen lassen. Das Reafferenzprinzip (vgl. Abb. 2.23) ermöglicht, eine Afferenz (Sinnesmeldung) mit einer Efferenzkopie (Erwartung) zu verrechnen. Wenn diese Verrechnung gestört ist, werden Scheinbewegungen als reale Bewegungen interpretiert. Drücken wir seitlich auf das Augenlid und bewegen dadurch den Augapfel, dann wird die reafferente Verrechnung gestört, und wir nehmen Scheinbewegungen wahr.

Über ein entsprechendes Phänomen in anderem Zusammenhang berichten Einwohner aus San Francisco. Sie hatten sich in ihren Wohnungen an den starken Lärm der nachts vorbeischnellegenden Cable-Cars mit der Zeit angepaßt. Offenbar erwarteten sie das Geräusch und verrechneten es unbewußt, wenn es eintraf: Es wurde überhört. Als die Cable-Cars in einigen Stadtteilen wegen Reparaturarbeiten plötzlich stillgelegt wurden, klagten jene Anlieger über nächtlichen Lärm und Schlafprobleme, obwohl draußen Ruhe herrschte. Jetzt machte sich das erwartete Ereignis als Halluzination bemerkbar, vermutlich weil die Efferenzkopie nicht verrechnet werden konnte.

Probleme der Wahrnehmung und Zuordnung

Kehren wir zu den krankhaften Halluzinationen zurück, bei denen Betroffene zum Beispiel nicht vorhandene fremde Stimmen oder Bildszenen wahrnehmen. Offenbar werden eigene Gedanken und Vorstellungen nicht als Eigenes erkannt. Sie werden als fremd bzw. von außen gesteuert erlebt. Die Verrechnung selbst/fremd funktioniert nicht. Wenn wir uns das Gesicht eines Bekannten vorstellen, dann reaktiviert das Gehirn das Protokoll der Aktivität jener Neurone, die während der Wahrnehmung des Gesichts aktiv waren. Hierbei antworten die gleichen sensorischen corticalen Areale wie bei der Wahrnehmung des Gesichts (vgl. Kap. 3.6). Vermutlich wird die Unterscheidung zwischen Wahrnehmung und Einbildung durch den frontalen Cortex überwacht. Bei Patienten mit Halluzinationen funktioniert diese Unterscheidung nicht. PET-Untersuchungen an schizophrenen Patienten während des Auftretens von Halluzinationen und an nicht schizophrenen Versuchspersonen, die sich etwas vorstellten,

zeigten deutliche Unterschiede der Aktivität im präfrontalen Cortex.

Ein Mangel an Zuordnungsfähigkeit kommt bei schizophrenen Patienten auch darin zum Ausdruck, daß assoziierte Zuordnungen (zum Beispiel «Eis-kalt») nicht gebildet werden. Wird in einem Test vom Versuchsleiter eine falsche Zuordnung genannt, «Eis-heiß», dann zeigen gesunde Probanden im Ereignis-korrelierten Potential der EEG-Aufzeichnung nach etwa 400 ms eine stark ausgeprägte negative N400-Welle (vgl. Abb. 1.1C). Wird dagegen unter verschiedenen Wörtern ein Wort aus einem bestimmten Kontext heraus erkannt, tritt eine positive P300-Welle verstärkt auf, was in der Kriminalistik zur «Lügendetektion» verwendet werden kann (denn nur der schuldigen Person ist das Wort aus dem Tathergang bekannt). Bei schizophrenen Probanden treten starke P300- und N400-Wellen in solchen Testaufgaben nicht (unbedingt) auf. Gegebenenfalls zeigt die P300-Welle eine verlängerte Latenz.

Antischizophrenika

Schizophrenie ist ein komplexes Syndrom. Es gibt Hinweise, daß erhöhte Dopaminempfindlichkeit (Abb. 5.1A) eine Rolle spielt. PET-Studien und Postmortem-Analysen zeigten bei schizophrenen Patienten eine erhöhte Dopamin-D₂-Rezeptordichte in limbischen Regionen. Für die Dopamin-Hypothese spricht auch die Tatsache, daß Linderungen möglich sind nach Verabreichung von Neuroleptika, die mit Dopamin-D₂-Rezeptoren der postsynaptischen Membran eine Bindung eingehen, sie jedoch nicht aktivieren, sondern blockieren (Farbtafel III, E; S. 40). Dann konkurriert das Neuroleptikum mit Dopamin um die Rezeptorplätze und reduziert die Dopaminwirkung.

Die genauen Zusammenhänge zwischen Dopamin und Schizophrenie sind jedoch noch wenig erforscht. Normalerweise wird Dopamin nicht nur durch Signale freigesetzt, die konkret Belohnung versprechen, sondern auch durch Stimuli, die belohnenswerte Ereignisse erwarten lassen. Möglicherweise trägt die erhöhte Dopaminempfindlichkeit schizophrener Patienten zur Überbewertung solcher Stimuli und damit zur Verwirrung ihrer Gedanken bei. Man vermutet, daß die sogenannten negativen

Symptome der Schizophrenie (Apathie, soziale Zurückgezogenheit, etc.) darauf zurückzuführen sind, daß die Neurotransmitteraktivität entlang der mesocorticalen Verbindung (insbesondere die Projektion zum Frontallappen) reduziert ist.

Das Neuroleptikum Chlorpromazin – oder andere Abkömmlinge des Phenothiazins – werden seit der fünfziger Jahre zur Behandlung von schizophrenen und manischen Psychosen eingesetzt. Während die therapeutische Wirkung belegt ist, wird der Einsatz wegen Nebenwirkungen und mangels langfristig heilender Wirkung kritisiert. Chlorpromazin selbst ist inzwischen nicht mehr im Handel, weil andere Abkömmlinge geringere Nebenwirkungen aufweisen. Daneben findet der Dopamin-Antagonist Haloperidol aus der Gruppe der Butyrophenone Anwendung.

Aus chemisch unterschiedlichen Gruppen stammen die zur Zeit im Blickfeld stehenden atypischen Neuroleptika (Risperidon, Clozapin), denen deutlich weniger Nebenwirkungen zugeschrieben werden. Da Clozapin gelegentlich zur Agranulozytose – einer sich innerhalb von Stunden entwickelnden allergischen Reaktion mit schweren Krankheitssymptomen – führen kann, ist die Verwendung mit Vorsichtsmaßnahmen verbunden. Hierzu gehören wöchentliche Untersuchungen des Blutbildes («complete blood count», CBC). Risperidon ist seit 1994 in Deutschland zugelassen. Als Abkömmling des Benzisoxazols wirkt es nicht vorrangig auf Dopamin-Rezeptoren, sondern auch auf andere Transmittersysteme. Es hat geringere Nebenwirkungen auf das dopaminerge motorische nigrostriatale System (Abb. 5.1A), hilft jedoch gegen Halluzinationen, Angst, Wahn und emotionale Zurückgezogenheit. Schizophrenie-Patienten entwickeln nämlich bei der Behandlung mit herkömmlichen Dopamin-Antagonisten anfangs ein Parkinson-Syndrom, das Parkinsonoid. Es beruht darauf, daß der Dopamin-Antagonist auch im nigrostriatalen System die Dopaminwirkung bremst, was zu Störungen der Motorkoordination führen kann.

Da für die Entstehung von Schizophrenie biologische (genetische, neurobiologische) und psychosoziale Faktoren verantwortlich sind, ist die Gruppe von Schizophrenien nicht einheitlich, was unterschiedliche Therapieformen voraussetzt. Schizophrene sind weniger robust. Sie sind empfindsamer gegenüber Innen- und Außenreizen und verletzlicher gegenüber Belastungen der sozialen Umgebung. Therapeutische Gemeinschaften mit beruhigendem Milieu reduzieren den Einsatz und den Bedarf an Medikamenten. Wichtig ist das Angebot zwischenmenschlicher Nähe und Geborgenheit. Im Vordergrund steht das Lernen, mit der Ängstlichkeit und Verletzlichkeit bewußt umzugehen und ihr gegenzusteuern.

5.5 Angst

Schreckreflexe

Angst und Schrecken bilden einen Überlebensfaktor, der es Tier und Mensch erlaubt, gefährlich erscheinenden Situationen auszuweichen. Schreckreflexe sind angeborene Reaktionen. Wenn ein Luftballon platzt, dann ist an der Reaktion darauf fast der ganze Körper beteiligt: Lidschluß, von Kopf bis Fuß verlaufende Anspannung der Muskulatur mit einer Latenz von 30–45ms. Dieser Schreckreflex wird kontrolliert durch übergeordnete Hirnstrukturen, die Furcht und Angst steuern. Die Latenz ist daher vom *psychologischen Zustand* einer Person abhängig. Bei krankhaft ängstlichen Menschen ist der Reflex überhöht und in seiner Latenz stark verkürzt.

Neben diesen Reflexen, die über das Rückenmark als Zentralorgan ablaufen, gibt es solche, die über das autonome (vegetative) Nervensystem gesteuert werden. Die sympathischen Grenzstrangganglien verlaufen rechts und links des Rückenmarks. Sie sind in Brust-, Lenden- und Kreuzwirbelbereichen segmental angeordnet. Ihre Neurone innervieren die inneren Organe und die Eingeweidemuskulatur, aber auch die glatte Muskulatur der Körperhaare und die Schweißdrüsen. Emotionale Erregung führt daher zur Aufrichtung der Körperhaare (Haarsträuben) und zur Schweißsekretion (Angstschweiß). Durch emotionales Schwitzen sinkt der Hautwiderstand («psychogalvanischer Hautreflex»). Krankhafte Angst läßt sich am elektrischen Hautwiderstand messen. Das Prinzip nutzen Lügendetektoren. Diese können jedoch – im Gegensatz zu der in Kapitel 5.4 erwähnten Methode – nur darüber Auskunft geben, ob die Person auf eine Frage hin emotional erregt ist. Jede darüber hinaus gehende Interpretation wäre Spekulation.

Konditionierte Angst

Neuronenschaltungen für Angstkonditionierung sind bei Nagern näher untersucht worden. Ein schmerzhafter Stromschlag löst Angst-Starre aus. Ein indifferenter Ton bleibt unbeantwortet. Nach mehrmaliger Kombination des Tons (zu konditionierender Stimulus CS) mit dem schmerzhaften Reiz (auslösender unkon-

nierter Stimulus US) löst der allein gebotene Ton die Angst als konditionierte Reaktion (CR) aus.

Das Schmerzsignal (US) aktiviert die Reaktion auf folgendem Wege:

- Rückenmark → Hirnstamm
- Thalamus → laterale Amygdala
- zentrale Amygdala → Angstreaktion

Das Tonsignal (CS) durchläuft die Stationen:

- Hirnstamm → Thalamus
- akustischer Cortex → laterale Amygdala

Im lateralen Nucleus der Amygdala treffen also die CS- und US-Signale zusammen. Hier gibt es Neurone, die nach der Konditionierung auf Ton- oder Schmerzreize ansprechen (vgl. auch Kap. 7.4).

GABA-Bremse und Tranquilizer

Furcht zu haben, ist lebenswichtig. Ebenso wichtig ist es aber auch, mit Furcht umgehen zu können, das heißt Angst gegebenenfalls zu unterdrücken. Das Angst- bzw. Bestrafungssystem wird kontrolliert durch hemmende Neurone, vermittelt durch Gamma-Aminobuttersäure (GABA) als Neurotransmitter (Farbtafel III, H; S. 40). Bei manchen Menschen, die extrem ängstlich sind, ist diese GABA-»Bremse« zu schwach. Krankhafte Angst zählt zu den *Neurosen*. Im Gegensatz zu Psychosen kann die Handlungsfähigkeit zwar eingeschränkt sein, die Betroffenen verlieren jedoch nicht den Bezug zur Realität. Zu den Angstneurosen gehören Furchtzustände, wie *Phobien* (zum Beispiel *soziale Phobie*) und *posttraumatischer Streß* (posttraumatic stress disorder, PTSD), die auf früheren Erfahrungen beruhen können, *panische Angst*, die plötzlich und unvorhersehbar schubweise auftritt, und *generalisierte Angst*, die mit einem allgemein anhaltenden Gefühl der Furcht verbunden ist.

Genetische Dispositionen sind für Angstneurosen belegt. Bei einigen Zwillingen liegt die Wahrscheinlichkeit, daß beide eine Angstneurose entwickeln (falls sie bei einem auftritt) bei 30 Prozent, auch dann, wenn beide in verschiedenen Familien aufwachsen.

Wenn psychotherapeutische Hilfe allein nicht weiterhilft, ist medikamentöse Unterstützung

möglich. Es gibt Pharmaka, die die GABA-Bremse verstärken. In Nachbarschaft der GABA_A-Rezeptoren des Angstsystems befinden sich neben den Chlorid-Ionenkanälen zwei weitere Rezeptortypen, an die Sedativa (zum Beispiel Barbiturate, Äthylalkohol) bzw. Benzodiazepine (zum Beispiel die Tranquilizer Valium[®], Librium[®]) andocken können (Farbtafel III, I; S. 40). Die Wirkung dieser Neuromodulatoren besteht darin, kooperativ mit GABA, die benachbarten Cl⁻-Ionenkanäle zu öffnen und dadurch die hemmende Wirkung dieser Synapsen zu verstärken. Hauptsächlich in den Amygdala hat man Rezeptoren gefunden, an die Benzodiazepine andocken, aber auch in der Großhirnrinde, im Hippocampus, im Gyrus dendatus, im Bulbus olfactorius und im Kleinhirn.

Benzodiazepine bergen ein unverkennbares, von der Dosis abhängiges Suchtpotential. Mit anderen Sedativa kombiniert eingenommen können sie unvorhersagbare potenzierende Wirkungen entfalten. Das gilt vor allem auch für die Kombination von Benzodiazepinen mit Alkohol, der an die Sedativa-Rezeptoren andockt. Das als Schlafmittel verbreitete Flunitrazepam (Rohypno[®]) führt kombiniert mit Alkohol häufiger zum Tode als vermutet.

Die Frage nach endogenen hirneigenen Benzodiazepinen ist nach wie vor ungeklärt. Allerdings gibt es wohl auch keine überzeugenden Argumente für deren Existenz. Bei den Benzodiazepin-Bindungsstellen handelt es sich vermutlich um «konservierte» Aminosäuresequenzen, die normalerweise für die GABA-vermittelte Öffnung der Cl⁻-Ionenkanäle erforderlich sind. Die Wirkung der Benzodiazepine beruht offenbar darauf, daß sie die Bindung von GABA an den GABA_A-Rezeptor verstärken und dadurch das Öffnen des Chloridionenkanals maximieren.

GABA-Bremse und Glutamat-Beschleuniger

In der Verstärkung der GABA-Bremse des Angstsystems liegt einer der vielen Angriffspunkte des Alkohols. Einen anderen Angriffspunkt bilden die Glutamatrezeptoren (Abb. 5.7). Äthylalkohol hemmt die Wirkung eines Glutamat-Rezeptortyps – den NMDA-Rezeptor – und schwächt hiermit die durch Glutamat vermittelte Erregungsübertragung. Diese insgesamt beruhigende Wirkung wird von Trinkern als angenehm empfunden. Bei fortwährendem Alko-

holgenuß jedoch tritt das Gehirn in Abwehrstellung. Infolge der Rezeptorblockade durch Äthylalkohol erhöht sich die Anzahl der Glutamatrezeptoren, deren Ionenkanäle reguliert werden müssen. Mit der Gegenregulation beginnt die Alkoholsucht. Die Nachfrage nach Alkoholbindung an die Rezeptoren steigt. Sinkt der Alkoholspiegel (Abstinenz), tritt der Glutamat-»Beschleuniger« verstärkt in Aktion. Hypererregung und Unruhe erklären diesen Aspekt der Alkoholentzugerscheinungen.

Entzugerscheinungen, die beim Absetzen von Benzodiazepinen oder Alkohol auftreten, lassen sich durch pflanzliche Wirkstoffe lindern. Dazu gehören die Kavapyrone, zum Beispiel das in dem Pfeffergewächs *Piper methysticum* enthaltene Kavain, bei dem kein Abhängigkeitspotential bestehen soll.

Depressionen

Krankhafte (endogene) Depressionen können auf Störungen des Transmitterspiegels für Noradrenalin und Serotonin beruhen. Es gibt Menschen, bei denen positive Zacken übertriebener Euphorie und Fröhlichkeit, auch Manie genannt, mit negativen Zacken extremer Niedergeschlagenheit abwechseln (bipolare Depressionen), was im depressiven Zustand lebensbedrohlich sein kann. Bei monopolarer Depression treten nur depressive Phasen auf.

Depressionen haben biologische und psychosoziale Ursachen. Besonders für bipolare Depression gibt es eine relativ starke genetische

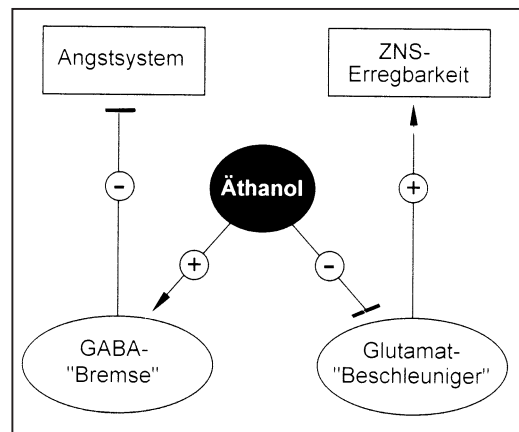


Abb. 5.7 Einfluß von Alkohol auf die GABA-«Bremse» und den Glutamat-«Beschleuniger»

Veranlagung. Wenn sie bei einem eineiigen Zwilling auftritt, liegt die Wahrscheinlichkeit, daß der andere sie entwickelt, bei 72 Prozent, auch dann, wenn beide in unterschiedlichem sozialen Umfeld aufwachsen. Das verantwortliche Gen befindet sich auf dem Chromosom 11 (möglicherweise auch auf Chromosom 6).

Dafür, daß Depressionen auf einem Mangel an Noradrenalin und Serotonin beruhen, spricht die Tatsache, daß sie durch sogenannte trizyklische Antidepressiva gelindert oder behoben werden können. Der Wirkstoff Imipramin reduziert die Rückaufnahme von Serotonin bzw. Noradrenalin (aber nicht von Dopamin) in den präsynaptischen Axonendknotten und erhöht dadurch ihre Konzentration im synaptischen Spalt (Farbtafel III, F; S. 40). Amitriptylin blockiert die Rückaufnahme von Serotonin am stärksten und Desipramin die von Noradrenalin.

Antidepressive Wirkung wird auch dem Johanneskraut *Hypericum perforatum* zugeschrieben. Die Besonderheit des Wirkstoffs Hyperforin soll darin liegen, daß er neben Noradrenalin und Serotonin auch die Wirkung von Dopamin in moderater Weise steigert und zusätzlich die Rezeptordichte für Serotonin erhöht.

Antidepressiv wirken auch Substanzen, die das Enzym MAO (Monoaminoxidase) hemmen (MAO-Hemmer, MAOIs), das die Neurotransmitter Noradrenalin, Serotonin und Dopamin abbaut. MAO-A-Hemmer (zum Beispiel Clorgylin) hindern den Abbau von Serotonin und Dopamin. Die selektiven irreversiblen MAO-A-Hemmer und die unselektiven irreversiblen MAO-Hemmer haben jedoch einen Nachteil. Sie machen die Patienten empfindlich für Amine, zum Beispiel für Tyramin, das in relativ hohen Konzentrationen in vielen Lebensmitteln enthalten ist und normalerweise durch MAO abgebaut wird. Da Tyramin in Anwesenheit von MAO-Hemmern nicht abgebaut werden kann, führt es über Adrenalinausschüttung zur plötzlichen Blutdruckerhöhung, bekannt als «cheese reaction». Bei reversiblen MAO-A-Hemmern (zum Beispiel Moclobemid oder Brofaromin) ist diese Nebenwirkung deutlich schwächer ausgeprägt.

Serotonin greift in verschiedene physiologische Funktionen ein. Dazu gehören die Prägung somatosensorischer Verbindungen (Kap. 2.5), die Nahrungsaufnahme (Kap. 4.2), der Schlaf (Kap. 5.7) sowie Kognition und Emotion (Kap. 4.5). Es ist daher wichtig, daß die Serotoninausschüttungen räumlich und zeitlich reguliert werden. Einen Angriffspunkt für die Feinabstimmung bietet das Transportprotein, das Serotonin aus dem Synapsenbereich in das präsynaptische Neuron zurückbefördert. Dieser Rücktransporter wird beim Menschen durch

das *SLC6A4*-Gen codiert. Ein Allel fördert die Bildung des Transporters, ein anderes hemmt sie. Zur Zeit werden Substanzen untersucht, die den Rücktransporter hemmen (serotonine-selective reuptake inhibitors, SSRI).

Bei bipolaren Depressionen kommt Lithiumcarbonat therapeutisch erfolgreich zur Anwendung. Es kappt die extremen Zacken der Stimulungsperiodik, allerdings auf eine noch wenig erforschte Weise. Lithium ist ein sehr gefährliches Gift, so daß seine Dosierung – die bei den Patienten unterschiedlich ist – durch Kontrollen des Blutbildes genau eingestellt und überwacht werden muß.

Die verabreichte Lithium-Dosis ist im allgemeinen 600 bis 800fach höher als der normale Lithiumspiegel (etwa 9 ng/ml), so daß die Wirkung pharmakologisch bedingt sein muß. Lithium beeinflusst Noradrenalin, Serotonin und Acetylcholin. Es hemmt die Adenylatzyklase und hat dadurch Nebenwirkungen auf Vasopressin und die Nierenfunktion. Es reguliert die IP₃-Rezeptoren herunter und beeinflusst die G-Protein-Funktionen, die Protein-kinase C sowie Genexpressionen, was insgesamt gesehen den Wirkungsmechanismus als sehr komplex erscheinen läßt.

Endogene Depressionen können auch auf zu starker Aktivität der Hypophysen-Nebennierenrinden-Streßachse beruhen (vgl. Kap. 4.6 und Abb. 4.20). Im Gegensatz zu Patienten mit Chronischem Müdigkeitssyndrom leben die Betroffenen in einem strukturierten Angstzustand, mit Selbstbeschuldigungen, ohne Selbstwertgefühl, ohne Lebensperspektive, ohne Hoffnung auf Lösung von Problemen. Trizyklische Antidepressiva scheinen auch hier zu wirken, denn nach der Medikation normalisieren sich die CRH- und Cortisolwerte. In der Entwicklung sind neuartige Antidepressiva, die die Bildung von Cortisolrezeptoren stimulieren und durch Verstärkung der negativen Rückkopplung (Abb. 4.20) die Aktivität dieser Streß-Achse normalisieren.

Depressive hyperängstliche Patienten können von ihrem Leiden nach einer Fiebernacht kurzfristig befreit sein. Diese Wirkung zeigt eine Beziehung zum Immunsystem. Fieber entsteht im Organismus während einer Immunreaktion. Schlüsselfunktion hat das Interleukin-1, ein Zytokin, das fiebrige entzündliche (inflammatorische) Reaktionen anregt, schläfrigkeit und Tiefschlaf fördert (Abb. 4.20). Offenbar wirkt das Immunsystem über die verschiedenen Wirkungen der Interleukine (Tiefschlafphasen fördernd, Monoaminproduktion anregend, Angst mindernd) auf den Organismus in vielfältiger Weise schützend. Zwar kann künstlich induziertes

Fieber keine Therapie gegen Angst sein. Solche Zusammenhänge zu erforschen, könnte jedoch eine Aufgabe therapieorientierter Psychoneuroimmunologie werden.

Bei der Behandlung von Depressionen hat sich gezeigt, daß Kombinationen von Medikament und Psychotherapie wirksamer sind als eine der beiden Behandlungsformen allein.

Pharmakologische Nebenwirkungen

Ein Problem jeder medikamentösen Behandlung besteht in der Abschätzung von Wirkungen und Nebenwirkungen. Hierzu ein Beispiel. Früher hat man den mutmaßlichen Dopamin-Überschuß bei Schizophrenie mit Reserpin behandelt. Die Zielwirkung von Reserpin besteht darin, daß es Dopamin aus seinen Vesikeln in das Cytoplasma drängt, wo es als Monoamin durch die Monoaminoxidase MAO abgebaut wird (Farbtafel III, D; S. 40). Allerdings werden die Monoamine Serotonin und Noradrenalin ebenfalls abgebaut, was sich in Depressionen auswirken kann.

Reserpin, ursprünglich aus dem Hundsgiftgewächs *Rauvolfia serpentina* gewonnen, wurde in der Medizin lange Zeit aufgrund seiner blutdrucksenkenden Wirkung angewandt, bis eine Statistik in den siebziger Jahren zeigte, daß Reserpin-behandelte Patienten wegen Depressionen signifikant selbstmordgefährdet sind. Daraufhin wurde Reserpin aus dem Handel gezogen.

Angst-Lust

Was treibt manche Menschen dazu, sich mit einem Seil am Bein in die Tiefe zu stürzen, um gerade noch rechtzeitig gehalten zu werden? Bungee Jumping geht zurück auf den mit Jugendweihe verbundenen Initiationsritus der Ureinwohner des Dorfes Bunlap auf Pentecôte im Stillen Ozean. Bei uns sind kommerzielle Teams mit Kranwagen unterwegs. Die von Ärzten und TÜV abgenommenen «Sprungschanzen» sind zum Beispiel 50 m hoch, das elastische unterarmdicke Latexfangseil ist bis zu 4 m lang. Die Höchstgeschwindigkeit im freien Fall beträgt etwa 30 km/h. Die Beschleunigungskraft soll beim 2- bis 2,5fachen des Körpergewichts liegen. In Spitzenzeiten springen mehr als 50

Personen pro Tag (im Alter zwischen 20–30 Jahren), davon 20 Prozent Frauen. Die Sprungverweigerungsrate am Start beträgt 3 Prozent bei Männern und 0,3 Prozent bei Frauen. Die Motivationen zum Kopfsprung in die Tiefe sind unterschiedlich: Grenzerfahrungen, Überwinden der Todesangst, durch Angst gesteigerte Lust, angesichts des Todes gerettet zu werden. Verschiedene Phasen werden durchschritten: Die Entscheidung und Vorbereitung zum Springen, der Entschluß zum Sprung, ein von Angst geprägtes Glücksgefühl während des Sprungs und ein relativ lang anhaltendes Gefühl der Euphorie und Selbstwertsteigerung.

Es wird über eine neuroendokrinologische Untersuchung eines 30jährigen gesunden Mannes berichtet, bei dem jeweils vor und nach dem Bungee-Sprung (insgesamt drei Sprünge) die Blutspiegel für β -Endorphin, Cortisol, Testosteron, Luteinisierendes Hormon LH, Follikel Stimulierendes Hormon FSH und Prolaktin sowie die Schmerzschwelle (mit einem Elektrostimulator) gemessen wurden (Abb. 5.8). Zehn Minuten vor dem dritten Sprung war der Opiat-Antagonist Naloxon verabreicht worden. Er-

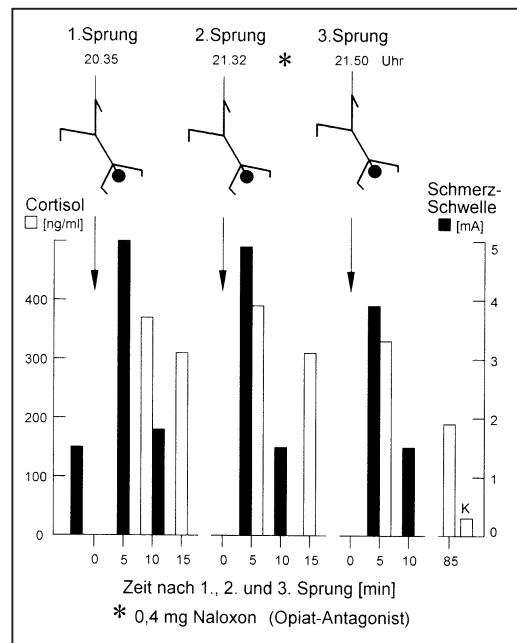


Abb. 5.8 Cortisolspiegel und Schmerzschwelle vor und nach Bungee Jumping. (K, Kontrollwert für Cortisol im normalen Tagesprofil um 22⁰⁰ Uhr). (Modifiziert nach Loew et al. 1993)

Tabelle 5.1: Zusammenhang zwischen Streß, Euphorie, Analgesie und β -Endorphin. (Nach Loew et al. 1993)

Streßsituation	β -Endorphin	Auswirkung	Autor
Bungee Jumping	unverändert < 3,5 pmol/l	Analgesie, Euphorie nicht Naloxon (0,4 mg) reversibel	Loew et al. 1993
Fahrrad-Ergometer	8 → 37 pmol/l	Analgesie nicht Naloxon (20 mg) reversibel	Droste et al. 1991
Erschöpfendes Radfahren	7,3 → 11,2 pmol/l	keine erkennbare Veränderung	Goldfarb et al. 1987
Sporttauchen	3,4 → 16,7 pmol/l	Euphorie	Adams et al. 1987

wartungsgemäß stiegen die Werte für das Streßhormon Cortisol und für die Schmerzschwelle stark an. Allerdings blieben die Werte für die übrigen Hormone praktisch unverändert, überraschenderweise auch für β -Endorphin. Da die Euphorie und die Herabsetzung der Schmerzempfindung (Analgesie) des Springers durch Naloxon kaum beeinflusst wurden, sind hierfür andere Ursachen zu suchen (vgl. auch Tab. 5.1).

transmittern. So entstehen *Noradrenalin* und *Dopamin* aus der Aminosäure Tyrosin, *Serotonin* aus der Aminosäure Tryptophan (Abb. 5.9). Bei den Neurotransmittern *Glycin* und *Glutaminsäure* handelt es sich um Aminosäuren. Nahrung könnte gewissermaßen zum «neuroaktiven Medikament» werden, wenn durch ihre Zusammensetzung die Synthese bestimmter Neurotransmitter gefördert wird.

5.6 Lebensgewohnheiten und Neurotransmitter

Wohlbehagen läßt sich vielfältig auf natürliche Weise auslösen, zum Beispiel durch eine erfrischende Dusche, einen erquickenden Schlaf, einen wohlthuenden Spaziergang, einen Waldlauf, ein köstliches Mahl. Nahrungsmittel liefern die Ausgangsstoffe für den Bau- und Energiestoffwechsel, aber auch für die Synthese von Neuro-

Cheeseburger-Phänomen

Die Beliebtheit von Ham- und Cheeseburgern steht in keinem Verhältnis zu ihrer Eintönigkeit. Was macht sie so attraktiv? Ist es nur die Bequemlichkeit für Fast-Food?

Ernährungsphysiologische Untersuchungen zeigen, daß durch kohlenhydratreiche, proteinhaltige Kost die Synthese des stimmungshebenden Serotonin gefördert wird, und zwar auf folgendem Wege (Abb. 5.10). Der verstärkte Abbau von Kohlenhydraten mobilisiert zunehmend Insulin aus der Bauchspeicheldrüse. Insulin fördert dann nicht nur die Aufnahme von Glukose in Körper- und Leberzellen, sondern auch die Aufnahme von Aminosäuren in die Skelettmuskelfasern. Weniger berücksichtigt wird hierbei Tryptophan, das an lösliches Albumin gebunden ist. Tryptophan durchquert die Blut/Hirnschranke und wird in den Neuronen des Raphe-Kerns zu Serotonin umgewandelt (Abb. 5.1). Der steigende Serotoninspiegel hat «anti-depressive», stimmungshobende Wirkung und hemmt gleichzeitig die weitere Aufnahme kohlenhydratreicher Nahrung zugunsten eiweißreicher Kost.

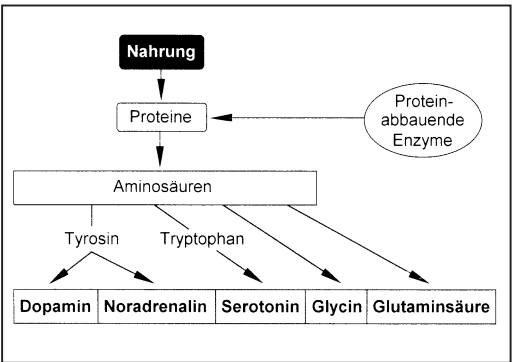


Abb. 5.9 Synthese von Neurotransmittern aus Protein

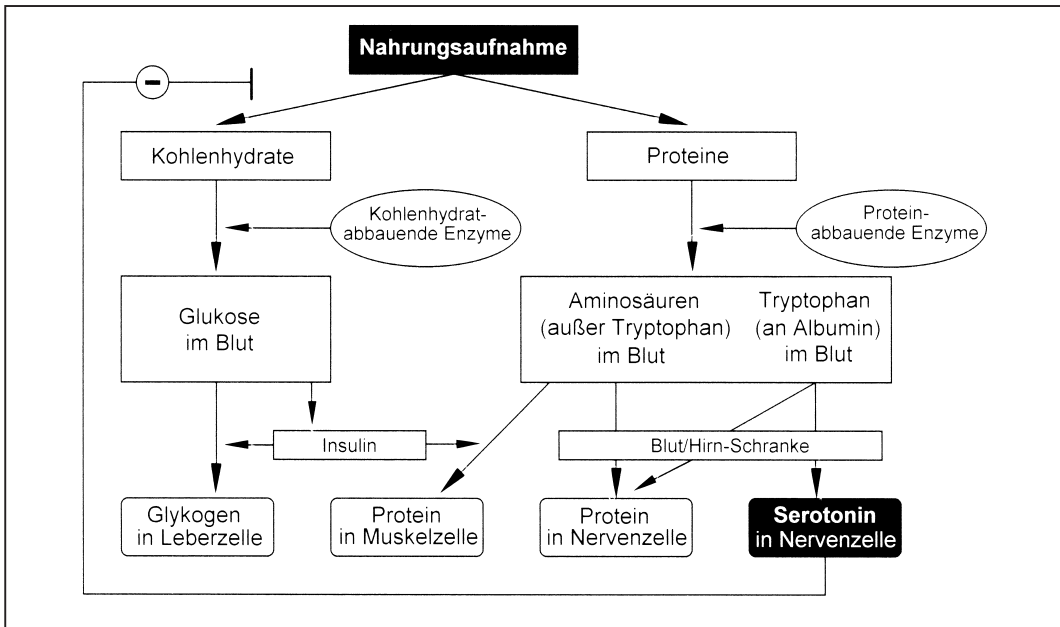


Abb. 5.10 Förderung der Serotonin-Synthese durch kohlenhydratreiche, proteinhaltige Nahrung. (Modifiziert nach Wurtman 1982)

Eine entsprechende antidepressive Wirkung wird übrigens auch der reifen Muttermilch oder Muttermilchersatz zugeschrieben aufgrund ihrer Zusammensetzung (gegenüber der Kuhmilch; Abb. 5.11)

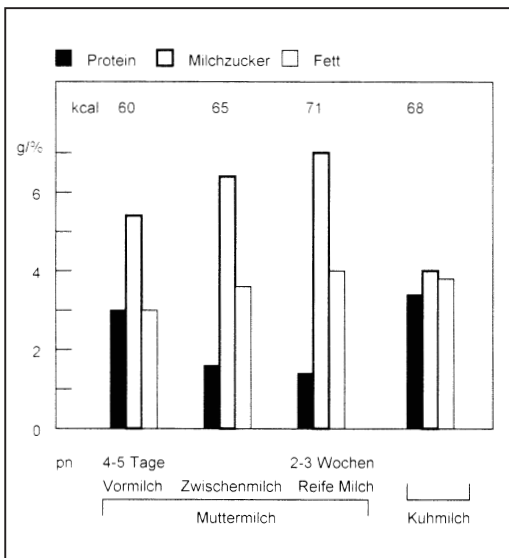


Abb. 5.11 Reifung der Muttermilch

Bei strenger Eiweißdiät steht die Insulinwirkung im Hintergrund. Dann konkurrieren alle Aminosäuren um die Transportplätze der Blut/Hirnschranke, so daß vergleichsweise weniger Tryptophan-Moleküle für Serotoninproduktion verfügbar werden. Das Körpergewicht wird bei dieser Trennkost reduziert, allerdings auf Kosten der Stimmung.

Winterdepression

Lange Dunkelperioden im Herbst und Winter stimmen manche Menschen depressiv. Das Syndrom heißt SAD (seasonal affective disorder). Es ist weiterhin gekennzeichnet durch Appetit auf Süßigkeiten, generell auf Kohlenhydrate. Damit verbunden ist eine Gewichtszunahme (carbohydrate-craving obesity CCO). Winterdepression tritt auf, je weiter der Wohnort vom Äquator entfernt liegt in Richtung Nord- bzw. Südhalbkugel.

Eine Milderung der Depressionen und des Verlangens nach Kohlenhydraten kann morgendliche Fototherapie bringen, die dem Lichtbedarf gerecht wird (Abb. 5.12). Die diffuse Lichtquelle sollte dem Tageslichtspektrum ent-



Abb. 5.12 Fototherapie. (Nach Wurtman und Wurtman 1989)

sprechen, mindestens 2500 Lux betragen und etwa 2 Stunden lang einwirken. Erfolge sollen sich schon nach einer knappen Woche abzeichnen.

Worauf beruht das SAD-Syndrom? Es besteht ein Zusammenhang zwischen der Tageslänge und dem Hormon Melatonin. Die Produktion dieses Hormons in der Zirbeldrüse ist vom Hell-/Dunkel-Rhythmus abhängig. Es entsteht bei Dunkelheit. Seine Konzentration ist im Blut nachts etwa 5mal höher als tagsüber. Bei Versuchspersonen, die nachts geweckt und 90 min lang hellem Licht ausgesetzt wurden, fiel der Melatoninspiegel drastisch. Relativ hohe Melatoninkonzentrationen machen schläfrig, aber auch depressiv. Probleme, mit denen man sich nachts nach dem Aufwachen beschäftigt, haben meist einen negativeren Anstrich als am nächsten Morgen «bei Licht betrachtet».

Die antidepressive Wirkung der Kohlenhydrate steht im Zusammenhang mit Serotonin, das im Raphe-Kern des Nachhirns aus der Aminosäure Tryptophan gebildet wird (Abb. 5.10). Der Tryptophananteil im Blut hängt von der Zusammensetzung der Nahrung ab. Er ist – wie oben bereits erwähnt – bei kohlenhydratreicher, proteinhaltiger Kost besonders hoch. Die stimmungsaufhellende Serotoninwirkung wirkt

der depressiv machenden Melatoninwirkung bei SAD-Patienten entgegen. Normalerweise zügelt das anfallende Serotonin die Kohlenhydrataufnahme. Bei SAD/CCO-Patienten scheint diese Rückkopplung gestört zu sein.

Wir fassen die Zusammenhänge zwischen Tageslänge und Stimmungslage noch einmal zusammen

- für die Synchronisierung des Wach/Schlaf-Rhythmus mit dem Hell/Dunkel-Zyklus spielt Melatonin eine Rolle, das in der Zirbeldrüse (Pinealorgan) produziert wird
- die Melatoninproduktion wird durch einen Rhythmusgeber des Nucleus suprachiasmaticus gesteuert; er ist mit der Retina verbunden und nutzt die Lichtperiode als Zeitgeber; der Melatoninspiegel steigt im Dunkeln und sinkt im Hellen
- relativ hohe Melatoninspiegel machen wache Menschen schläfrig und stimmen sie depressiv
- kohlenhydratreiche, eiweißhaltige Kost fördert die Produktion des antidepressiv wirkenden Serotonin; die serotonerge Rückkopplung auf die Kohlenhydrataufnahme kann bei winterdepressiven Menschen gestört sein

Sekundenschlaf

Schlafgewohnheiten wirken sich auf den Melatoninspiegel ebenfalls aus. Langschläfer laufen mit Melatonin-Overhang als «Morgenmuffel» träge an. «Morgentypen» beginnen den Tag meistens mit positiv gestimmter Aktivität. Auch die Länge der Mittagsruhe scheint erwähnenswert: Kurzes Einnicken erfrischt, während langer Tiefschlaf sich nachteilig auf die Laune für den Rest des Tages auswirken kann. Das empfanden schon die alten Mönche. Bevor sie nach dem Mittagessen in ihrer Zelle einnickten, hielten sie ihr Schlüsselbund in herabhängender Hand über dem leeren Blechteller; kurz nach dem Einschlafen wurden sie durch den aus der Hand gleitenden auf den Teller fallenden Schlüssel geweckt.

5.7 Innere Uhr

Zirkadiane Rhythmen

Die Schrittmacher für zirkadiane Rhythmen haben sich in der Evolution früh herausgebildet (circa, lt. = etwa, dies lt. = Tag). Im Kampf um Ressourcen für Lebensraum und Nahrung er-

möglichten sie die Besiedlung zeitlich verfügbarer Nischen. Beispiele hierfür sind tag- bzw. nachtaktive Organismen. Endogene Rhythmen sind konstant über einen weiten Temperaturbereich. Schichtarbeiter und geographische Zeitzonendurchquerer (Transatlantik-Reisende) kennen die Auswirkungen, wenn von diesem Rhythmus abgewichen wird. Selbst bei der Sommer/Winter-Zeitumstellung kann eine Stunde Zeitverschiebung bereits anfängliche Probleme bereiten. Die Tagesperiodik erlaubt es den Organismen (und den im Körper ablaufenden Prozessen), sich mit einer Erwartungshaltung (Antizipation) auf Ereignisse einzustellen und diese vorzubereiten. Periodik hat daher auch aus dieser Sicht einen Überlebensvorteil. Das Schrittmacher-Prinzip besteht aus drei Komponenten

1. Eingangskanäle für optische Information
2. Schrittmacher für den zirkadianen 24-Stundenrhythmus
3. Ausgangskanäle, die den zirkadianen Rhythmus an den Organismus weitergeben

Während (1) und (3) stark variieren können, funktioniert (2) überall ähnlich. Vielleicht ist das Prinzip des «Uhrwerks» in der Evolution einmal entwickelt und dann konserviert worden.

Rhythmus-Gene

Alle Organismen, die aus echten Zellen (Eukaryoten) bestehen, besitzen innere Uhren. Beim Schimmelpilz *Neurospora erassa* sind bestimmte Gene im Dunkeln abgeschaltet. Fällt Licht auf das Pilzmyzel, werden diese Gene aktiv. Pigmente dienen der Lichtübertragung. Dann wird die Ausbildung von Vermehrungskörpern (Konidien) eingeleitet. Im Dauerlicht verstummen sie allmählich. Im Dauerdunkel zeigen die Gene etwa einen 24-Stundenrhythmus periodischer Aktivität. Die Konidienbildung wird durch einen zirkadianen Rhythmus gesteuert, der durch Licht jederzeit verstimmt und neu gestartet werden kann.

Wie tickt diese innere Uhr? Bei Pilz-Mutanten mit einem gestörten «Frequenz»-Gen bleibt die innere Uhr stehen. Verantwortlich für die Periodizität ist also das *frq*-Gen. Wenn es abgeschaltet ist, wird über Transkriptionsfaktoren

Boten-RNA (mRNA) gebildet. Die mRNA und das zugeordnete Proteinprodukt schwanken mengenmäßig im Rhythmus von 24 Stunden. Das ist dadurch zu erklären, daß sich das *frq*-Gen durch Rückkopplung selbst reguliert:

frq-Gen ist aktiv → mRNA → *frq* Protein → *frq* Protein schaltet *frq*-Gen ab → *frq* Protein ist verbraucht → *frq*-Gen ist aktiv
→ neuer Zyklus beginnt

Bei der Taufliege *Drosophila melanogaster* ist das *per*-Gen für den zirkadianen Rhythmus zuständig. Das von diesem Gen codierte *per*-Protein schaltet *timeless tim*-Gen an; *tim*-Protein schaltet *per*-Gen ab. Mit dem Abbau von *tim*-Protein beginnt *per*-Gen wieder zu wirken. Der Zyklus dauert zirka 24 Stunden. Bei «Knock-out»-Mutanten bleibt die Uhr stehen, während Punktmutationen die Periodenlänge verschieben können. Bei der Maus ist ein *clock*-Gen für den Rhythmus, und beim Hamster ist das *tau*-Gen für eine Komponente des Uhrwerks verantwortlich.

Optische Synchronisation

Der 24-Stundenrhythmus wird durch Licht synchronisiert und damit dem Tag/Nacht-Rhythmus angepaßt. Im Nervensystem liegen jene Neurone, in denen die Gen-Uhren ticken, daher in Strukturen, die mit dem Auge in Verbindung stehen. Allerdings gibt es im Körper auch andere Wege für zirkadiane Lichtübertragung.

Im Auge der Meeresschnecke *Bulla gouldiana* sind Photorezeptoren mit Neuronen der basalen Retina verbunden, insgesamt sind es etwa 100 Neurone. Sie entladen synchron mit Aktionspotentialen im 24-Stundenrhythmus. Die Entladungen beruhen auf rhythmischen Änderungen des Zellmembranwiderstands. Mit dem Sonnenaufgang sind die Neurone aktiv, nach Sonnenuntergang werden sie inaktiv. Der Rhythmus der inneren Uhr wird durch Licht gestartet und synchronisiert. Er bleibt jedoch auch im Dauerdunkeln – bei leichtem Vorgehen der Uhr – bestehen. Der Rhythmus ist in jedem einzelnen Neuron enthalten. Die Neurone sind untereinander durch elektrische Kopplungen (Synapsen) aufeinander abgestimmt. Hält man solche Neurone in einem Nährmedium in Kultur, dann ist die innere Uhr in jeder isolierten Zelle nachweisbar.

Auch bei der Taufliege *Drosophila melanogaster* stehen Uhrzellen mit den Augen in Verbindung. Werden in Mutanten keine Uhrzellen entwickelt, fehlt den Tieren

der periodische Rhythmus. Ruhe- und Aktivitätsphasen wechseln dann aperiodisch. Bei Reptilien und Vögeln (Sauropsiden) enthält die Epiphyse (Pinealorgan) lichtempfindliche Zellen und nachgeschaltete Uhrzellen. Letztere steuern Neurone, die das Hormon Melatonin freisetzen.

Alle Säuger beherbergen vergleichbare Uhrzellen im paarigen suprachiasmatischen Nucleus SCN (vgl. Abb. 4.8); insgesamt sind es zweimal 10000 Neurone. Sie erhalten optische Eingänge direkt von der Netzhaut und indirekt vom Corpus geniculatum laterale des Zwischenhirns. Ausschaltung des SCN bei Ratten führt zum Verlust jeder tagesperiodischen Rhythmik.

Bei Säugern wurde bislang angenommen, daß die zirkadiane Lichtübertragung zum SCN allein durch die Augen vermittelt wird. Doch sind hierfür nicht (unbedingt) jene Photorezeptoren verantwortlich, die den Sehvorgang vermitteln. Mäusemutanten mit degenerierter Retina (*rd*-Mäuse; *rd* für retinally degenerate) können auf Lichtzyklen eingestellt werden. Bei blinden Menschen läßt sich unter Lichteinfluß die Melatoninproduktion unterdrücken. Es wird auch über eine Studie an 15 Probanden (22–67 Jahre alt) berichtet, deren Körpertemperatur- und Melatoninrhythmus unter dem Einfluß von Licht verschoben werden konnte, wenn das Licht auf den Poplitealpunkt der Kniekehle gerichtet war (Nervendruckpunkt zur Prüfung der Druckschmerzhaftigkeit des Ischiasnerv). Die größten Verschiebungen traten auf, wenn das Licht zu Zeiten appliziert wurde, während der die Probanden gewöhnlich schliefen. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind vorerst spekulativ. Vielleicht ist das Hämoglobin des roten Blutfarbstoffs und das Bilirubin an der Phototransduktion beteiligt.

Abstimmungen durch Melatonin

Die Rhythmus-Botschaft aus dem SCN gelangt bei Säugern auf einem Umweg zur Zirbeldrüse (Pinealorgan), die während der Dunkelheit Melatonin in den Blutkreislauf schüttet (Abb. 5.13):

- SCN
- Paraventriculärer Nucleus
- Thoracalregion des Rückenmarks (IMC)
- Cervicalganglion des sympathischen Nervensystems
- Noradrenalin
- Pinealorgan
- Melatonin

Im Pinealorgan wird Melatonin aus Serotonin (5-Hydroxytryptamin, 5-HT) gebildet:

5-HT → N-Acetyl-5-HT → Melatonin

Die Serotonin- und Melatonin-Rhythmen sind dementsprechend gegensätzlich. Sie werden unter Kontrolle von Noradrenalin im Pinealorgan durch Transkriptionsfaktoren gesteuert. Mit Hilfe der periodischen Melatoninausschüttung wird der zirkadiane Verlauf aller Prozesse im Körper abgestimmt. Melatonin wirkt über verschiedene Rezeptoren und hat vielfältige Effekte, zum Beispiel: Abstimmung des Wach/Schlaf-Rhythmus im Körper, Festlegung der Schlafphase, Hormonproduktion, Fortpflanzung. Wegen der Möglichkeit unvorhersehbarer Komplikationen warnen Pharmakologen vor der Einnahme von Melatonin bei Schlafstörungen oder Jetlag.

Licht unterbricht über den SCN die Melatoninproduktion. Der Melatoninrhythmus läßt sich auch durch andere Faktoren beeinflussen, zum Beispiel durch die serotonergen Neurone des Raphe-Kerns des Nachhirns.

Säuger besitzen auch in der Retina Zellen für innere Uhren, die dort Melatoninsynthese steuern. Die retinalen und suprachiasmatischen Uhren sind synchronisiert. Ihre Perioden werden vermutlich durch das *tau*-Gen eingestellt. Die zirkadiane Schwankung des Melatoninspiegels scheint in der Retina für die Photorezeptorfunktionen erforderlich zu sein. Neben dem Schrittmacher für den Aktivitätsrhythmus gibt es einen hypothalamischen Schrittmacher für den Temperaturrehythmus. Beide sind ebenfalls aufeinander abgestimmt.

Schichtarbeit, Jetlag

Fast alle Prozesse des Körpers sind dem zirkadianen Rhythmus angepaßt. Beim Menschen erreicht die Leistungsfähigkeit im logischen Denken ihr Maximum zwischen 11 und 13

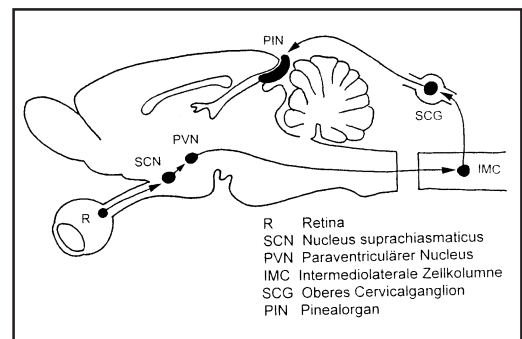


Abb. 5.13 Informationswege der Inneren Uhr bei Säugern. (Modifiziert nach Foulkes et al. 1997)

Uhr. Die Schmerzempfindlichkeit ist zwischen 12 und 18 Uhr relativ niedrig, zwischen 0 und 3 Uhr morgens dagegen relativ hoch. Während die reflektorische Reaktionsbereitschaft auf akustische Reize um 3 Uhr früh besonders schnell ist, sinkt die allgemeine Aufmerksamkeit zu dieser Zeit. Auch nach dem Mittagessen zwischen 14 und 15 Uhr läßt die Aufmerksamkeit nach. Das hängt jedoch damit zusammen, daß die Durchblutung des Gehirns zu Gunsten der Verdauungsorgane reduziert ist.

Auch die vegetativen Funktionen unterliegen dem zirkadianen Rhythmus. Nachtschichtarbeiter und Flugpersonal sind daher gesundheitlich gefährdet. Jetlag wirkt sich zum Beispiel in Schlafstörungen, Hungergefühl zur falschen Zeit, und Magen/Darmstörungen aus. Die Umstellung auf einen neuen Rhythmus dauert je nach Zeitverschiebung mehrere Tage bis zu zwei Wochen, denn die innere Uhr des SCN läßt sich an neue Licht/Dunkel-Wechsel nicht so schnell anpassen.

Schlafen

Das Leben der Menschen und der meisten Tiere ist durch Wach- und Schlafperioden gekennzeichnet. Schlaf gibt dem Körper die Möglichkeit, sich zu erholen, Tagesinformationen im Langzeitgedächtnis zu festigen, unbewältigte Probleme aufzuarbeiten und somit Dinge buchstäblich zu «überschlafen». Der Mensch verschläft ein Viertel bis zu ein Drittel seines Lebens; das sind bei einer Lebensdauer von 78 Jahren 20 bis 26 Jahre. Dabei sind wir, verglichen mit anderen Säugern, eher Kurzschläfer. Unsere gesamte Schlafzeit verkürzt sich im Laufe des Lebens von durchschnittlich 16 Stunden bei der Geburt auf etwa 6 Stunden im Alter von 50 Jahren.

Während des normalen Schlafs wechseln zwei Schlafphasen einander ab, der Tiefschlaf und der Traumschlaf. Wichtig ist für Menschen der Wechsel dieser Schlafphasen (Abb. 5.14).

Zu den wichtigsten Hirnstrukturen, die beim Schlafen und Wachen eine Rolle spielen, gehört der Raphe-Nucleus (Neurotransmitter: Serotonin), der Nucleus coeruleus (Neurotransmitter: Noradrenalin) und Bereiche der Formatio reticularis (Neurotransmitter: Acetylcholin und Glutamat) sowie der Nucleus tractus

solitarius (Neurotransmitter: unter anderem Serotonin) (vgl. Abb. 5.1).

Die Neurone des Retikulärsystems weisen enorm verzweigte Fortsätze auf. Man hat abgeschätzt, daß 300 von ihnen etwa 9 Millionen andere – in nahezu allen Teilen des Gehirns gelegene – Neurone beeinflussen können. Das Retikulärsystem besteht aus einem erregenden und einem dämpfenden Abschnitt. Der Erregende erhält zum Beispiel sensorische Meldungen von Sinnesorganen und von den Dehnungsrezeptoren der Muskelspindeln. Dieser Abschnitt steht mit der Großhirnrinde in Verbindung und übt auf sie Weckfunktion aus. Wenn wir uns morgens recken und strecken, wecken wir damit das Großhirn und das Rückenmark. Morgengymnastik fördert die Durchblutung des Gehirns und bahnt die Neuronenschaltungen.

Der Thalamus ist eine wichtige Schaltstelle zwischen peripheren Sinnesmeldungen und Cortex. Alles, was diese «pförtnerartige» Schaltstelle aufsteigend zum Cortex und von ihm absteigend durchquert, wird im Thalamus in einer Art Kopie festgehalten. Die Schlafphasen werden hier von den Hirnstammstrukturen beeinflusst. Durch Modulation der Neurone, die vom Thalamus zum Cortex ziehen, kann der Cortex geweckt (Steigerung der Aufmerksamkeit), abgeschaltet (Tiefschlaf) oder zum Träumen veranlaßt werden (Traumschlaf durch Aktivierung von Efferenzkopien). In Kapitel 1.2 sind wir bei der Besprechung des EEG bereits auf die Pfortnerfunktion des Thalamus und die Beeinflussung inhibitorischer Thalamusneurone durch die Formatio reticularis eingegangen.

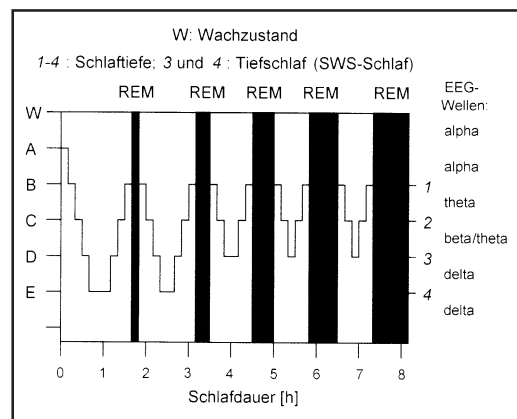


Abb. 5.14 Schlafphasen des Menschen. (Modifiziert nach Birbaumer und Schmidt 1996)

REM-Schlafphasen

Beim Schlafen wechseln Tiefschlaf- und Traumschlafphasen ab (Abb. 5.14). Wir schlafen mit einer Tiefschlafphase ein und wachen meistens aus einer Traumschlafphase heraus auf. Traumschlaf ist typisch für die meisten Säuger. Er ist charakterisiert durch Träume und rasche Augenbewegungen (rapid eye movements, REMs) und wird daher auch REM-Schlaf genannt. In diesen Phasen zeigt das EEG hauptsächlich Wellen von niedriger Amplitude und hoher Frequenz (schnelle Beta-Wellen, >13 Hz) und Wellen niedriger Amplitude und geringer Frequenz (Theta-Wellen, 4–8 Hz), während Alpha-Wellen (8–13 Hz) fehlen. Dieses *desynchronisierte* EEG des REM-Schlafs gleicht dem EEG in einem aufmerksamen Wachzustand. REM-Schlaf wird daher auch *paradoxe Schlaf* genannt (im Gegensatz zum orthodoxen Schlaf).

Während sich die Augen gleichgerichtet jeweils schnell nach rechts und links bewegen ist jedoch die Muskulatur der Extremitäten relaxiert. Das bedeutet, daß der Muskeltonus gesunken ist und die Rückenmarks-Reflexe unterdrückt sind. Diese Lähmung beruht unter anderem auf einer Hemmung der alpha-Motoneurone des Rückenmarks (Abb. 6.2A und 6.13). Deshalb wechseln wir während des REM-Schlafs auch nicht die Körperlage. Vielleicht rührt daher auch die Vorstellung, in Träumen häufig gelähmt zu sein und nicht weglaufen zu können, dagegen eher schwebend zu fliegen. Da wir meistens aus einer REM-Schlafphase aufwachen, ist es verständlich, daß wir beim schnellen Aufstehen anfangs tatsächlich recht lahm sind.

In Phasen des REM-Schlafs sind – wie es zum paradoxen Schlaf zu gehören scheint – die meisten vegetativen Funktionen erhöht: Herzschlagrate, Atmungsfrequenz, Blutdruck, vaginale Durchblutung, Peniserektion. Auch die Neuronenaktivität im Gehirn ist bereichsweise relativ hoch, desgleichen die Hirndurchblutung. Der REM-Schlaf ist offenbar in ein Regulationssystem eingebunden, das die Hirntemperatur anhebt, wenn die Tendenz zum Aufwachen besteht. Beteiligt sind an diesem Thermostat die Brückenkerne (Pons) des Hirnstamms. Der Selektionsvorteil der REM-Schlafphasen, nach deren Ablauf jeweils die Tendenz zum Aufwachen besteht, könnte also darin liegen,

das Gehirn sofort auf Betriebstemperatur zu bringen, um es in akuten Situationen startbereit zu halten. Vielleicht tragen die raschen Augenbewegungen entsprechend zur Erwärmung der Netzhaut bei.

SWS- und REM-Schlaf

REM-Schlaf ist phylogenetisch alt. Entsprechende Schlafäquivalente sind im EEG von Kaltblütern (Amphibien) und wechselwarmen Tieren (Reptilien) nachgewiesen worden. Man nimmt an, daß in der Stammesgeschichte mit dem Auftreten der Regulation der Körpertemperatur bei Warmblütern (Vögel, Säuger) die REM-Anteile abnehmen, im Wechsel mit Non-REM (NREM)-Anteilen. Eine solche Korrelation zeigt sich auch in der Ontogenese der Warmblüter. Nach der Geburt – mit dem Einsetzen der Regulation der Körpertemperatur – sinkt der REM-Anteil beim Menschen von 50 Prozent (Neugeborenes) auf 20 Prozent (3–4 Jahre altes Kind), und er bleibt dann mit 20 Prozent etwa konstant.

Tiefschlaf, auch Slow-Wave-Schlaf (SWS) genannt, ist gekennzeichnet durch langsame Delta-Wellen von relativ großer Amplitude und geringer Frequenz (<4 Hz). Während der SWS-Phase ist das EEG *synchronisiert* (Delta-Synchronisation). Phylogenetisch handelt es sich bei SWS vermutlich um eine Neuerwerbung der Warmblüter. Bei uns besteht der Schlaf zu 17 bis 24 Prozent aus REM-Schlafphasen im Wechsel mit SWS, wobei eine SWS-Phase der REM-Phase vorausgeht (Abb. 5.14). Die Dauer der REM-Schlafphasen verlängert sich im Verlauf des Schlafs. Die längste Phase leitet das Aufwachen ein.

Auch der SWS-Tiefschlaf enthält Anteile, in denen geträumt wird. Diese Träume sind jedoch abstrakter und logischer als die episodischen, fragmenthaften Traumphantasien des REM-Schlafs. REM-Träume haben eine gewisse Ähnlichkeit mit LSD- oder Meskalin-ausgelösten Halluzinationen. Dabei können «Mischpersonen» auftreten, in denen die Eigenschaften verschiedener bekannter Personen (die eigene Person eingeschlossen) zum Teil übertrieben stark zum Ausdruck kommen.

Im NREM-Schlaf ist die Muskulatur nicht gelähmt, was den Wechsel der Schlafstellung möglich macht. Es ist zum Beispiel schwierig,

während dieser Phase ein Kind zu wecken. Das Kind ist dann jedoch in der Lage, schlaftrunken zur Toilette zu gehen und wieder zum Bett zurückzukehren. Da es tief schläft, ist es nicht ansprechbar und kann sich an die Handlung am nächsten Morgen nicht erinnern.

Schlaf und Gedächtnis

Die Überführung von Erinnerungen in das Langzeitgedächtnis kann im Schlaf gefestigt werden. Der Lehrbuchmeinung nach soll dies während der REM-Schlafphasen geschehen. Neuerdings gibt es jedoch Belege dafür, daß die SWS-Phasen hierbei eine Rolle spielen. An diesem Prozeß beteiligen sich vermutlich jene Bereiche des Cortex, die Signale analysieren und verarbeiten, aber auch solche, die für das Festschreiben von Gedächtnisspuren wichtig sind, wie der Hippocampus. Während des SWS sind nämlich die zum Cortex ziehenden Hippocampusneurone aktiv. Spiegeln ihre Entladungsmuster während des Schlafs Erfahrungen wider, die vor dem Schlafen gemacht wurden?

Der Hippocampus ist unter anderem für die Orientierung im Raum verantwortlich. Dort gibt es Neurone, die die Ortsposition des Körpers, das heißt seinen Platz im Raum registrieren und durch ihre Antworten codieren. Bei der Ratte hat man herausgefunden, daß solche Platzcode-Neurone in spezifischer Weise antworten, je nachdem wo sich das Tier im Raum gerade befindet, in der Mitte, in der Ecke, dichter an der einen Wand als an der anderen, den Kopf zur einen Wand oder zur anderen ausgerichtet. Wenn man den Raum verändert, ändern sich die rezeptiven Felder dieser Neurone. Wird der Raum vergrößert, dann dehnen sich die Felder entsprechend aus. Es gibt verschiedene Platzcode-Neuronentypen, deren Code jeweils durch ein Ensemble von Neuronen vermittelt wird. Auf diese Weise erhält das Gehirn eine Raumvorstellung, die in Form einer neuronalen Karte abgespeichert wird. Werden solche Karten im Traum gelesen?

Um dies zu prüfen, wurden an Ratten die Antwortmuster von 20 Hippocampusneuronen aus der CA1-Region gleichzeitig abgeleitet während die Tiere ihre neue Umgebung erkundeten (vgl. Farbtafel V, S. 44). Dazu diente eine Ableitvorrichtung mit zwölf Vierkanalelektro-

den. Die Neurone zeigten ein charakteristisches Antwortmuster. Als die Ratten schliefen, erschien während der SWS-Phasen überraschenderweise dasselbe typische Antwortmuster. Es reflektierte die vorher gewonnene Orientierung in ihrer Umgebung.

Schlafprobleme

Schlaflosigkeit ist ein Problem, das etwa 20 Prozent unserer Bevölkerung betrifft. Viele Menschen greifen daher zur Schlaftablette oder zur Flasche, die, wie wir heute wissen, beide keinen normalen Schlaf bewirken. Alkohol reduziert den für das Nervensystem wichtigen REM- und SWS-Tiefschlaf und verlängert die zwischen REM und SWS liegenden intermediären NREM-Schlafstadien. Schlaftabletten (Benzodiazepine) beeinflussen den REM-Schlaf wenig, dagegen werden die Stadien 2 und 3 des NREM-Schlafs verlängert und die Stadien 4 verkürzt (vgl. Abb. 5.14). Nach Langzeitwirkung dringt beim Absetzen des Schlafmittels der Traumschlaf in einer Form durch, die so stark und lebendig sein kann, daß der Betroffene aufwacht und wach bleibt. Dann beginnt der Teufelskreis: Schlaftabletten haben letztlich die Schlaflosigkeit verstärkt; die Schlafmitteldosis wird erhöht, um den nächtlichen Tiefschlaf zu verstärken. Jetzt besteht die Gefahr der Schlafmittelsucht.

Langfristige Schlafdeprivation kann wegen Schwächung des Immunsystems gefährlich werden und unter Umständen sogar zum Tode führen.

Melatonin, Blutzucker, Interleukin-1

Melatonin wird im Körper verstärkt ausgeschüttet, wenn der Blutzuckerspiegel abnimmt. Unter dem Einfluß von Streß sinkt der Melatoninspiegel, weil der Blutzuckerspiegel steigt. Denn Noradrenalin veranlaßt in der Leber die Mobilisierung von Glukose aus Glykogen. Damit verbunden sind Einschlafprobleme.

Es ist daher auch ratsam, gegen Abend die Nahrungsaufnahme einzuschränken. Das damit verbundene Senken des Blutzuckerspiegels bietet im Zusammenwirken mit der Inneren Uhr günstige Bedingungen, den Melatoninspiegel abends ansteigen zu lassen und den

Schlaf zu fördern. Dies ist vor allem für ältere Menschen wichtig, denn mit fortschreitendem Alter nimmt die Melatoninproduktion ab.

Eine weitere Eigenschaft von Melatonin besteht darin, freie Radikale (die unter anderem beim Verdauungsprozeß entstehen) chemisch unschädlich zu machen. Vergleichbare Wirkungen haben die Vitamine A, C und E. So könnte durch Verzicht auf die Abendmahlzeiten auch altersbedingten degenerativen Prozessen gesteuert werden.

Melatonin tritt in Nutzpflanzen auf, hauptsächlich in Reis, Hafer und Mais. Relativ «hoch» sollen die Anteile im Schlaftee (Baldrian, Melisse, Weißdorn, Hopfen) sein. Ob diese eher homöopathischen Dosen beim Menschen Wirkungen entfalten, ist fraglich. Inzwischen wurde (beim Krallenfrosch) ein hochempfindlicher Melatoninrezeptortyp entdeckt, der auf sehr geringe Melatoninkonzentrationen (allerdings in anderen funktionellen Zusammenhängen) ansprechen soll.

Das Wach/Schlaf-System ist vielfach gesichert, denn Tiefschlaf anstoßend wirken auch die Immunbotenstoffe Interleukin-1 und Interferon. Ihre Synthese steigt in den Leukozyten gegen Abend deutlich an.

Schlafstrategien

Es gibt Tiere, die offenbar besondere Schlafstrategien entwickeln mußten. Zugvögel, die teilweise im Nonstop-Flug Meere und Kontinente überqueren, schlafen jeweils nur mit einer Hirnhälfte SWS im Wechsel mit der anderen Hirnhälfte. So hat man bei 29 Vogelarten herausgefunden, daß während des Schlafens die eine Vorderhirnhälfte ein Schlaf-EEG und die andere ein Wach-EEG zeigt. Das mit der schlafenden Hirnhälfte verbundene Auge wird durch das Lid geschlossen, während das zur wachen Hälfte führende geöffnet ist.

Auch Delphine kennen keinen REM-Schlaf. Bedingt durch die Lebensweise müssen sie zum Luftholen auftauchen. Die mit REM-Schlaf verbundene Muskellähmung und die Blockade der Reflexerregbarkeit wäre für sie tödlich. Sie schlafen nur mit einer Hirnhälfte SWS (20–90 min) im Wechsel mit der anderen, die dann jeweils «wach» ist (vgl. auch Kap. 7.7). Delphine besitzen im Gegensatz zu Landsäugetieren eine totale Sehnervkreuzung. So kann auch bei ihnen während des einseitigen Schlafs ein Auge Wache halten.

5.8 Zu Emotionen und Stimmungen halten wir verschiedene Punkte fest:

1. Im Gehirn der Säuger ist ein **Belohnungssystem** und ein **Bestrafungs-** bzw. **Angstsystem** ausgebildet. Neurotransmitter des Belohnungssystems ist **Dopamin**. Er entsteht in den Neuronen der Ventralhaube des Mittelhirns. Hauptangriffspunkt ist der Nucleus accumbens des limbischen Systems. Die Erregung der Neurone des Belohnungssystems steigt während eines als angenehm empfundenen Anlasses, aber auch bereits in dessen Erwartung.
2. Drogen wie **Cocain** und **Amphetamin** erhöhen ohne äußeren Anlaß die Freisetzung von Dopamin. Das Gehirn antwortet auf diese Störung mit Gegenregulationen. Gewöhnung an die Droge führt zur **Sucht** verbunden mit Erhöhung der Drogendosis. Bei Drogenentzug überwiegen die gegenregulatorischen Prozesse. Verschiedene Formen der Sucht (Nikotin, Glücksspiel, Workaholic, Alkohol, Cocain, Heroin) scheinen über ähnliche **Opiatrezeptor**-vermittelte Prozesse im Nucleus accumbens zu wirken.
3. Die erhöhte Dopaminempfindlichkeit **schizophrener Patienten** führt zu einer Überbewertung belohnenswert erscheinender Anlässe und trägt damit zur Verwirrung ihrer Gedanken bei. **Antischizophrenika** dämpfen die Dopaminwirkung durch Blockierung der Dopaminrezeptoren. Ein anderer Aspekt der Schizophrenie («fragmentierter Verstand») betrifft den Mangel, zwischen äußeren Wahrnehmungen und eigenen Vorstellungen unterscheiden zu können.
4. **Angst** zu haben, ist ebenso lebenswichtig wie das Angstsystem zu kontrollieren, zum Beispiel durch Neurone mit dem hemmenden Neurotransmitter **GABA**. Bei neurotischen Angstzuständen ist die GABA-Hemmung reduziert. Neuromodulatoren (Tranquillizer wie **Benzodiazepine**) können die GABA-Wirkung kooperativ unterstützen. **Alkohol** fördert ebenfalls die GABA-Bremse. Er hemmt jedoch gleichzeitig **Glutamat**-vermittelte Erregungsprozesse des Gehirns, die sich bei Alkoholentzug übermäßig durchsetzen.
5. Endogene **Depressionen** haben verschiedene Ursachen. Die Tatsache, daß Pharmaka, die vor allem die **Serotonin**-Wirkung fördern, antidepressiv wirken, weist auf ein Defizit dieses Neurotransmitters hin. Bei bipolaren Depressionen werden **Lithium**-Präparate erfolgreich eingesetzt, deren Wirkungsweise jedoch noch nicht genau erforscht ist.
6. Die **Innere Uhr** des Nucleus suprachiasmaticus steht unter genetischer Kontrolle, sie erhält optische Informationen der Netzhaut und steuert die tagesperiodische (zirkadiane) Ausschüttung von **Melatonin** in der Zirbeldrüse (Pinealorgan), das seinerseits die Vorgänge im Körper synchronisiert. **Winterdepression** beruht auf Melatonin-Wirkung der saisonal verlängerten Dunkelphasen. Kohlenhydratreiche, eiweißhaltige Kost fördert das antidepressiv wirkende **Serotonin**.
7. Beim Schlafen wechseln REM-Traumschlafphasen und NREM-Phasen ab (REM, rapid eye movement). Während des **REM-Schlafs** sind die Muskeln der Extremitäten gelähmt (relaxiert), die vegetativen Körperfunktionen dagegen betriebsbereit. Zur NREM-Phase gehört der phylogenetisch jüngere **SWS-Tiefschlaf** (SWS, slow wave sleep), der – im Wechsel mit REM-Phasen – der Restitution dient. Schlaf fördert auch die Gedächtnisfunktionen. Daueraktive Tiere (Delphine, Zugvögel) haben eine **Schlafstrategie** entwickelt, bei der abwechselnd eine Hirnhälfte SWS schläft während die andere Wache hält.

5.9 Literatur

- Adams M.L., Eastman N.W., Tobin R.P., Morris D.L., and Dewey W.L. (1987) Increased plasma-endorphin immunoreactivity in scuba divers after submersion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 19, 87–90
- Andreasen N.C. (1997) Linking mind and brain in the study of mental illness: a project for a scientific psychopathology. *Science* 275, 1586–1593
- Antoch M.P., Song E.J., and Takahashi J.S. (1997) Functional identification of the mouse circadian clock gene by transgenic BAC rescue. *Cell* 89, 655–665
- Arendt J. (1995) Melatonin and the mammalian pineal gland. Chapman and Hall, London
- Ashton H. (1992) Brain function and psychotropic drugs. Oxford Univ. Press, Oxford
- Balter M. (1996) New clues to brain dopamin control, – cocaine addiction. *Science* 271, 909
- Barden N., Reul J.M.H.M., and Holsboer F. (1995) Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system? *Trends Neurosci.* 18, 6–11
- Becker J. (1993) (ed.) Behavioral endocrinology. MIT-Press, Cambridge
- Berman K.F. and Weinberger D.R. (1992) Regional cerebral blood flow in monozygotic twins concordant and discordant for schizophrenia. *Arch. Gen. Psychiatry* 49, 927–934
- Bernstein J.G. (1997) Anxiety, drug therapy. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Bremner J.D., Southwick S.M., Krystal J.H., and Charney D.S. (1997) Posttraumatic stress disorder: psychobiology. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Birbaumer N. (1977) Psychophysiologie der Angst. Urban & Schwarzenberg, München
- Birbaumer N. and Öhman A. (eds.) (1993) The structure of emotion. Hogrefe & Huber, Seattle
- Birbaumer N. and Schmidt R.F. (1996) Biologische Psychologie. Springer, Berlin
- Block G.D., Khalsa S.B.S., McMahon D.G., Michel S., and Geusz M. (1993) Biological clocks in the retina: cellular mechanisms of biological time keeping. *Int. Rev. Cytol.* 146, 83–144
- Blonder L.X., Bowers D., and Heilman K.M. (1991) The role of the right hemisphere on emotional communication. *Brain* 114, 1115–1127
- Bootzin R.R. (ed.) (1990) Sleep and cognition. American Psychological Association, Washington DC
- Borbely A.A. (1984) Das Geheimnis des Schlafs – Neue Wege und Erkenntnisse der Forschung. Deutsche Verlagsanstalt, Stuttgart
- Buse L. and Pawlik K. (1994) Differenzierung zwischen Tages-, Setting- und Situationskonsistenz ausgewählter Verhaltensmerkmale, Massen der Aktivierung, des Befindens und der Stimmung in Alltagssituationen. *Diagnostica* 40, 2–26
- Campbell R. (1982) The lateralization of emotion: a critical review. *Int. J. Psychol.* 17, 211–229
- Cases O., Seif I., Grimsby J., Gaspar P., Chenk K. et al. (1995) Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAO-A. *Science* 268, 1763–1766
- Cassone V.M. (1990) Melatonin: time in a bottle. *Rev. Reprod. Biol.* 12, 319–367
- Cooper J.R., Bloom F.E., and Roth R.H. (1991) The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford Univ. Press, New York
- Crow T.J. (1997) Schizophrenia as failure of hemispheric dominance for language. *Trends Neurosci.* 20, 339–343
- Crow T.J. and Johnstone E.C. (1987) Schizophrenia: nature of the disease process and its biological correlates. In: F. Plum (ed.) Handbook of physiology, Vol. 5 American Physiological Society, Bethesda Md
- Davis M. (1992) The role of the amygdala in fear and anxiety. *Ann. Rev. Neurosci.* 15, 353–375
- Davis M., Hitchcock J., and Rosen J.B. (1991) Neural mechanisms of fear conditioning measured with the acoustic startle reflex. In: J. Madden (ed.) Neurobiology of learning, emotion and affect. Raven, New York
- Droste C., Greenlee M.W., Schreck M., and Roskamm H. (1991) Experimental pain thresholds and plasma beta-endorphin levels during exercise. *Med. Sci. Sports Exerc.* 23, 334–342
- Drummond D.C., Tiffany S., Glautier S., and Remington B. (eds.) (1995) Addictive behaviour. Wiley, Chichester
- Ellman S. and Antrobus J. (eds.) (1991) The mind in sleep. Wiley, New York
- Engelmann W. and Klemke W. (1983) Biorhythmen. Quelle und Meyer, Heidelberg
- Enright J.T. (1980) The timing of sleep and wakefulness. Springer, Berlin
- Foulkes N.S., Borjigin J., Snyder S.H., and Sassone-Corsi P. (1997) Rhythmic transcription: the molecular basis of circadian melatonin synthesis. *Trends Neurosci.* 20, 487–492
- Frishkopf L.S. and Goldstein M.H. (1963) Response to acoustic stimuli from single units in the eighth nerve of the bullfrog. *J. Acoust. Soc. Amer.* 35, 1219–1228
- Gallistel C.R. (1973) Self-stimulation: the neurophysiology of reward and motivation. In: J.A. Deutsch (ed.) The physiological basis of memory. Academic Press, New York
- Gelenberg A.J. (1997) Mood disorders. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Gershon E.S. and Rieder R.O. (1992) Molekulare Grundlagen von Geistes- und Gemütskrankheiten. Spektrum Wiss. 11/92, 114–123
- Goldfarb A.H., Hatfield B.D., Sforzo G.A., and Flynn M.G. (1987) Serum endorphin levels during a graded exercise test to exhaustion. *Med. Sci. Sports Exerc.* 19, 78–82
- Gottesmann I.I. (1993) Schizophrenie. Ursachen, Diagnosen und Verlaufsformen. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Gray G. (1982) Neuropsychology of anxiety. Oxford Univ. Press, Oxford
- Green A. and Goodwin G.M. (1996) Ecstasy and neurodegeneration. *British Medical Journal* 312, 1493–1494
- Guarente L. (1997) What makes us tick? *Science* 275, 943–944
- Häfner H. (1995) Schizophrenie. Fischer, Stuttgart

- Hall J. C. (1995) Tripling along the trail to the molecular mechanisms of biological clocks. *Trends Neurosci.* 18, 230–240
- Hastings M. H. (1997) Central clocking. *Trends Neurosci.* 20, 459–464
- Helfrich-Förster C. (1996) Putative circadian pacemaker neurons in the fly *Drosophila melanogaster*. In: N. Elsner and H. U. Schnitzler (eds.) *Brain and evolution*. Proc. 24th Göttingen Neurobiol. Conf. Vol. I. Thieme, Stuttgart
- Hobson A. J. and Stickgold R. (1995) The conscious state paradigm: a neurocognitive approach to waking, sleeping and dreaming. In: M. Gazzaniga (ed.) *The cognitive neurosciences*. MIT Press, Cambridge
- Hobson A. J. (1990) Schlaf. *Spektrum Wiss.*, Heidelberg
- Horne J. A. (1988) Why we sleep – the function of sleep in humans and other mammals. Oxford Univ. Press, Oxford
- Isaacson R. L. (1982) The limbic system. Plenum, New York
- Izard C. E. (1981) Emotionen und Bewußtsein. In: C. E. Izard (Hrsg.) *Die Emotionen des Menschen. Eine Einführung in die Grundlagen der Emotionspsychologie*. Beltz, Weinheim
- Jefferson J. W. and Geist J. H. (1997) Lithium in psychiatry therapy. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Kalant H. (1997) Addiction. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Kavanau J. L. (1997) Origin and evolution of sleep: roles of vision and endothermy. *Brain Res. Bull.* 42, 245–264
- King D. P., Zhao Y., and Takahashi J. S. (1997) Positional cloning of the mouse circadian clock gene. *Cell* 89, 641–654
- Klein D. C., Moore R. Y., and Reppert S. M. (1991) *Suprachiasmatic nucleus: the mind's clock*. Oxford Univ. Press, New York
- Koob G. F. and Moal M. L. (1997) Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science* 278, 52–58
- Kötter R. and Meyer N. (1992) The limbic system: a review of its empirical foundation. *Behav. Brain Res.* 52, 105–127
- Kurstak E. (1993) (ed.) *Psychiatry and biological factors*. Plenum, New York
- LeDoux J. E. (1984) Cognition and emotion. In: M. S. Gazzaniga (ed.) *Handbook of cognitive neuroscience*. Plenum, New York
- LeDoux J. E. (1992) Brain mechanisms of emotion and emotional learning. *Curr. Opin. Neurobiol.* 2, 191–197
- Lesch K.-P., Bengel D., Heils A., Sabol S. Z., Greenberg, B. D., et al. (1996) Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274, 1527–1531
- Lewis M. and Haviland J. (eds.) (1993) *Handbook of emotions*. Guilford, New York
- Loew T., Zimmermann U., Hummel T. and Wildt L. (1993) Bungee Jumping. *Endokrinopsychophysiologie des Springens, Fallens und Gehtenwerdens*. Münch. med. Wschr. 135 (30/31), 396–399
- Martin B. R. (1997) Marijuana. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Matthysse S. (1997) Mental illness, genetics. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- McGuire P. K., Silbersweig D. A., and Frith C. D. (1995) Abnormal monitoring of inner speech: a physiological basis for auditory hallucinations. *Lancet* 346, 596–598
- Meissl H. and Ekström P. (1997) Das Pinealorgan und sein Hormon Melatonin. *Spektrum Wiss.* 7/97, 58–64
- Michel S. and Block G. D. (1996) The search for cellular clock components in isolated circadian pacemaker neurons from a molluscan retina. In: N. Elsner and H. U. Schnitzler (eds.) *Brain and evolution*. Proc. 24th Göttingen Neurobiol. Conf. Vol. I. Thieme, Stuttgart
- Mirin S. M. and Anfang S. A. (1997) Substance abuse and dependence. In: G. Adelman and B. H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience*, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Montplaisir J. and Godbout R. (eds.) (1990) *Sleep and biological rhythms – basic mechanisms and applications to psychiatry*. Oxford Univ. Press, Oxford
- Mukhametov L. M. (1985) Unihemispheric slow wave sleep in the brain of dolphins and seals. In: S. Inoue and A. A. Borbely (eds.) *Endogenous sleep substances and sleep regulation*. Japanese Scientific Society Press, Tokyo/YNU Scientific Press, Utrecht
- Mutschler E. (1996) *Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart
- Nesse R. M. and Berridge K. C. (1997) Psychoactive drug use in evolutionary perspective. *Science* 278, 63–66
- Nestler E. J. and Aghajanian G. K. (1997) Molecular and cellular basis of addiction. *Science* 278, 58–63
- O'Brien C. P. (1997) A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science* 278, 66–70
- Oatley K. and Jenkins J. M. (1992) Human emotions: function and dysfunction. *Ann. Rev. Psychol.* 43, 55–64
- Oksche A. and Pevét P. (eds.) *The pineal organ*. Elsevier, Amsterdam
- Olds J. (1977) Drives and reinforcements. *Behavioral studies of hypothalamic functions*. Raven Press, New York
- Olds J. and Milner P. (1954) Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. *J. Comp. Psychol.* 47, 419–427
- Oren D. A. and Term M. (1998) Tweaking the human circadian clock with light. *Science* 279, 333–334
- Ortony A. (1990) What's basic about basic emotions? *Psychol. Rev.* 97, 315–331
- Pacholczyk T., Blakely R. D., and Amara S. G. (1991) Expression cloning of a cocaine- and antidepressant-sensitive human noradrenaline transporter. *Nature* 350, 350–354
- Panksepp J. (1982) Towards a general psychobiological theory of emotions. *Behav. Brain. Sci.* 5, 407–427
- Pawlik K. (1982) *Multivariate Persönlichkeitsforschung*. Huber, Bern
- Pawlik K. und Buse L. (1994) «Psychometeorologie»: Zeitreihenanalytische Ergebnisse zum Einfluß des Wetters auf die Psyche aus methodenkritischer Sicht. *Psychol. Rundschau* 45, 63–78

- Pennisi E. (1997) Multiple clocks keep time in fruit fly tissues. *Science* 278, 1560–1561
- Pittendigh C.S. (1993) Temporal organization – reflections of a Darwinian clock-watcher. *Ann. Rev. Physiol.* 55, 17–54
- Ploog D. (1992) Neuroethological perspectives on the human brain: from the expression of emotions to intentional signing and speech. In: A. Harrington (ed.) *So human a brain*. Birkhäuser, Boston
- Ploog D. (1994) Über die Emotionen aus der Sichtweite der Evolution. In: G. Kockott und H.-J. Möller (Hrsg.) *Sichtweisen der Psychiatrie*. W. Zuckerschwed Verlag, München
- Ploog D. (1995) Mimik und Emotionen aus ethologischer und neuroethologischer Sicht. In: G. Debus, G. Erdmann und K.W. Kallus (Hrsg.) *Biopsychologie von Streß und emotionalen Reaktionen*. Hogrefe, Göttingen
- Pontieri F.E., Tanda G., and Chiara D.D. (1996) Effects of nicotine on the nucleus accumbens and similarity of those addictive drugs. *Nature* 382, 255–257
- Porrino L.J., Esposito R.U., Seeger T.F., Crane A.M., and Sokoloff L. (1984) Metabolic mapping of the brain during rewarding self-stimulation. *Science* 224, 306–330
- Ralph M.R., Foster R., Davis F., and Menaker M. (1990) Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 247, 975–978
- Randolph C., Goldberg T.E., and Weinberger D. (1993) The neuropsychology of schizophrenia. In: K.M. Heilman and E. Valenstein (eds.) *Clinical neuropsychology*. Oxford Univ. Press, New York
- Rees Cosgrove G. and Rauch S.L. (1997) Psychosurgery. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM*. Elsevier, Amsterdam
- Reppert S.M., Weaver D.R., Rivkees S.A., and Stopa E.G. (1988) Putative melatonin receptors in a human biological clock. *Science* 242, 78–81
- Richelson E. (1997) Antidepressants. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM*. Elsevier, Amsterdam
- Robinson T.E. and Berridge K.C. (1993) The neural basis of drug craving: an incentive-sensitisation theory of addiction. *Brain Res. Rev.* 18, 247–291
- Rolls E.T. (1986) A theory of emotion, and its application to understand the neural basis of emotion. In: Y. Oomara (ed.) *Emotions*. Karger, Basel
- Rosenthal N.E. and Matthews J.R. (1997) Seasonal affective disorders and light therapy. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM*. Elsevier, Amsterdam
- Schultz W., Dayan P., and Montague P.R. (1997) A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275, 1593–1599
- Schulz H., Pollmächer T. and Zuley J. (1991) Schlaf und Traum. In: K. Hierholzer und R.F. Schmidt (Hrsg.) *Pathophysiologie des Menschen*. VCH, Weinheim
- Self D.W., Barnhart W.J., Lehman D.A., and Nestler D.J. (1996) Opposite modulation of cocaine-seeking behavior by D1 and D2-like dopamine receptor agonists. *Science* 271, 1586–1589
- Sheehan D.V. and Sheehan K.H. (1997) Anxiety and anxiety disorders. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.) *Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM*. Elsevier, Amsterdam
- Skaggs W. and McNaughton B.L. (1996) Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science* 271, 1870–1872
- Snyder S.H. (1988) *Chemie der Psyche. Drogenwirkungen im Gehirn*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
- Spitzer M. (1997) A cognitive neuroscience view of schizophrenic thought disorder. *Schizophrenia Bulletin* 23, 29–50
- Steinlechner S. (1996) The photoneuroendocrine connection: from pacemaker to pineal gland and back. In: N. Elsner and H.U. Schnitzler (eds.) *Brain and Evolution. Proc. 24th Göttingen Neurobiol. Conf.* Vol. I. Thieme, Stuttgart
- Steriade M. (1996) Arousal: revisiting the reticular activation system. *Science* 272, 225–226
- Steriade M. and McCarley R.W. (1990) *Brainstem control of wakefulness and sleep*. Plenum, New York
- Steriade M., Dossi R., and Curro-Nunez A. (1991) Network modulation of a slow intrinsic oscillation of cat thalamocortical neurons implicated in sleep delta waves. *J. Neurosci.* 11, 3200–3217
- Takahashi J.S. (1992) Circadian clock genes are ticking. *Science* 258, 238–240
- Takahashi J.S., Hamm H., and Menaker M. (1980) Circadian rhythms of melatonin release from individual superfused chicken pineal glands in vitro. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 77, 2319–2322
- Takahashi J.S., Kornhauser J.M., Koumenis C., and Eskin A. (1993) Molecular approaches to understanding circadian oscillations. *Ann. Rev. Physiol.* 55, 729–753
- Tosini G. and Menaker M. (1996) Circadian rhythms in cultured mammalian retina. *Science* 272, 419–421
- Underwood H. (1991) The pineal and melatonin: regulators of circadian function in lower vertebrates. *Experientia* 46, 120–128
- Valenstein E. (ed.) (1980) *The psychosurgery debate*. Freeman, San Francisco
- Winfrey A.T. (1988) *Biologische Uhren – Zeitstrukturen des Lebendigen*. Spektrum der Wissenschaft Verlag, Heidelberg
- Wise R.A. (1989) Brain dopamine and reward. *Ann. Rev. Psychol.* 40, 191–225
- Wittling W.R. (1993) Emotion-related hemisphere asymmetry: subjective emotional responses to laterally presented films. *Cortex* 29, 431–438
- Wollnik F. (1996) The mammalian circadian pacemaker: neuronal organization and molecular mechanisms. In: N. Elsner and H.U. Schnitzler (eds.) *Brain and evolution. Proc. 24th Göttingen Neurobiol. Conf.* Vol. I. Thieme, Stuttgart
- Wurtman R.J. (1982) Nährstoffe, die Gehirnfunktionen fördern. *Spektrum Wiss.* 6/82, 74–82
- Wurtman R.J. and Wurtman J.J. (1989) Kohlenhydrate und Depression. *Spektrum Wiss.* 3/89, 86–94
- Yu A.C. and Margoliash D. (1996) Temporal hierarchical control of singing in birds. *Science* 273, 1871–1875
- Yudofsky S.C., Silver J.M., and Hales R.E. (1997) Antipsychotic drugs. In: G. Adelman and B.H. Smith (eds.)

- Elsevier's Encyclopedia of Neuroscience, Macromedia on CD-ROM. Elsevier, Amsterdam
- Zimmermann U., Loew T., and Wildt L. (1992) Stresshormones and bungee jumping. *Lancet* 340, 428
- Zucker I. (1983) Motivation, biological clocks and temporal organisation of behavior. In: E. Satinoff and P. Teitelbaum Motivation. *Handbook of Behavioral Neurobiology*, Vol. 6. Plenum, New York
-

Stichwortverzeichnis

Die fettgedruckten, blauen Seitenzahlen beziehen sich auf Stichwörter in den Merkkästen. Erläuterungen der im Text verwendeten gebräuchlichen Abkürzungen finden sich am Ende des Stichwortverzeichnisses.

A

A-Typ, s. Streßtypen

absolute Koordination, motorische 193

Abstammungslehre 39, 63

s. auch Evolution

Abstraktion 64, 86, 237

Acetylcholin 57, 61, 158, 163, 202, 223, 279

Acetylsalicylsäure 61, 62

Actinomycin 222

Adenohypophyse 223

Adenosinmonophosphat, cyclisches 46, 53, 140, 161–165, 210, 211, 278, 280

Adenosintriphosphat 46, 278, 280
Adenylatzyklase 160, 164, 170, 278, 280

Adrenalin, s. Noradrenalin

Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) 134, 140, 146, 150, 151, 223, 226

adrenogenitales Syndrom 128

affektive Attacke 137

age-1-Gen 58

Aggression 22, 23, 119, 136, 137–140, 160, **181**, 270

Aggressivität

–, Angriffsverhalten 236, 237

–, Auslöser 236

–, cerebrale Steuerung 138

–, Funktionsebenen 139

–, Psychochirurgie 140

–, Schwelle 137

–, Testosteron 136, 137

–, Verhaltensmuster 137

–, vokale Aggression 137–139

Agraphie 108, 233

Agrin 53

Akinese 201, **204**

Akinetopsie 108

Aktin 280–283

Aktionspotentiale 47, 277, 279

aktive Streßbewältigung,

s. Streßtypen

aktivierungsabhängige

– Ausprägung 74

– Prägung 74

– strukturelle und funktionelle Plastizität 54, 113, **239**

– Strukturvergrößerung 54

Aktivitätszyklen 100

Akupunktur 264

akzentuieren 212

Alexie 108, 233

algorithmische Funktionen 25, 196, **239**, **259**

Algorithmus 25, 89, 90, 245, 254

Alkohol 165, **181**

Alkoholentzug 169

Allergien 23, 141, 149, 150, 152

alpha-Fetoprotein 130

alpha-Motoneuron 178, 187, 188

alpha-MSH 223

alpha-Mütter 142

alpha-Rangposition 142, 144

alpha-Reduktase 128

Alphawellen 26, 178

Altenpflege 151

Altern 56, 58, **78**

–, Alters-Gene 57, 58, **78**

–, Alzheimersche Krankheit 57–61,

141, 149, 223, 226

–, apo-Lipoprotein 58

–, Apoptose 59

–, BSE und CJK 63

–, Hirntod 61

–, Hormonspiegel 58

–, Neuronennachschub 57

–, Neuronenverlust 56

–, Preseniline 62

–, Prionen 63

–, programmierter Zelltod 59

–, Schlaganfall 60

–, Streßtoleranz 58

–, Werner-Syndrom 58

Amitriptylin 170

Amnesie, s. anterograde Amnesie, retrograde Amnesie

AMPA/Kainat-Rezeptor,

s. Rezeptoren

Amphetamin 40, 123, 158, 161, **181**

Amphibiengehirn 45, 66, 91, 95

Amplitudenkopplung 193, 194

Amygdala, s. Nucleus amygdalae

Amygdalotomie 140

Amyloid 61, 148

Analgesie 113, 150, 164, 172

Analogien 39, 66

Analysesysteme 92, 96, 101, **114**

Anandamid 162

Anästhesie 113

Androgen-Rezeptoren 128

Anenzephalie 139

angeborene Programme 84, 139

Angeborener Auslösemechanismus 84

angeborenes

– Erkennen 84, 209

– Schema 21

– Verhalten 30, 90, 209

Angelman-Syndrom 129

Angiotensin 125, **153**, 223

Angiotensin converting enzyme 125

Angriff 22, 136, **153**

Angst 23, 40, 137, 140, 151, 157, 161, 168, 170, **181**, 222, 270

–, Alkohol 169

–, Amygdala 215

–, Angst-Lust 171

–, Angstsystem 157

–, Antidepressiva 36, 170

–, Benzodiazepine 168

–, Depressionen 169

–, Fototherapie 174

–, Furchtkonditionierung 215

–, GABA-Bremse 169

–, Glutamat-Beschleuniger 169

–, Hippocampus 215

–, Konditionierung 168

–, Neurosen 168

–, Schreckreflexe 168

–, Tranquilizer 36, 168

–, Winterdepression 173

Angst-Lust 171, 172

Angstkonditionierung 168

Angstneurosen 40, 131, 168, 215

Angstschweiß 168

Angstsystem 23, 157, 168, 169, **181**

Anisomycin 222

Anorexie 124, 131

Anosognosie 201

- Anpassungen 197, **204**, 209
 Antagonistenhemmung 191, 192, 195, 197
 anterograde Amnesie 221
 Anti-Apoptose 59
 Anti-Müller-Hormon 125–127,
 Anti-Opiatpeptide 164
 Antidepressiva 40, 170, 172, 173, **181**
 Antigen-Antikörper-Reaktion 147
 Antigene 145–147
 Antikörper 147
 Antioxidantien 58, 62
 Antischizophrenika 40, 167, **181**
 Antizipation 175
 Apathie 167
 Aphagie 120, 121
 Aphasien 232–234
Aplysia 210–212, 220
 Apo-Lipoprotein 58
 Apomorphin 45, 96, 97
 Apoptose 59, **78**
 Appetit-Zentren 120, 121
 Appetitzügler 123
 Äquipotentialität 226
 Arachidonsäure 162
 Arbeitsgedächtnis 41, 218, 219, 232, **239**
 Arbeitsteilung 89, 95, 103, 227, 234, **239**
 Area
 – 3 32, 71, 107
 – 4 32, 71, 107, 230
 – 7 32, 107
 – 10 32, 107
 – 17–19, 32, 99, 107, 230
 – 22 32, 107, 230, 231
 – 39 32, 107, 230, 231, 233
 – 41 107, 230, 231
 – 42 107, 230, 231
 – 44 107, 219, 229–232
 – 45 229–232
 – 46 32, 41
 – praenoptica 124, 129, 130 132, 133
 – praetectalis 100
 – striata 101
 Areal
 – A1 71, 73
 – M1 71
 – S1 71–73
 – V1–V5 72, 73, 101–104, 107, 230
 Arginin-Vasopressin 140
 Armprothese 256
 Aromatase 128
 Arousal 119
 Arttaufspaltung 43
 Artenunterschiede 130
 Arteriosklerose 58, 144
 Artificial Life 25, 257, **259**
 Aspirin 61, 62
 Assoziationscortex 103, 221, 223
 assoziative Langzeitdepression LTD
 211, 216–218, **239**
 assoziative Langzeitpotenzierung
 LTP 211, 215, 216, **239**
 assoziatives Lernen 89, 94, **114**, 151,
 209, 213, 214
 Astrozyten 14, 50
 Atherosklerose, s. Arteriosklerose
 Äthylalkohol 169
 Atopie 150
 Attrappe 84, 85, 90
 Aufmerksamkeit 21, 26, 89, 94, 107,
 110, 119, 158, 177, 198, 200, 226,
 231, 236
 Augenbewegungen 98, 100
 Augendominanz-Kolumnen 73, 74,
 101, 102, **114**
 Auslösemechanismen 83–97, **114**,
 137
 Auslösesysteme 94, 95, 273
Australopithecus 63, 64
 autistische Menschen 65, 131
 autobiographisches Gedächtnis 223
 Autoimmunkrankheiten 146, 149,
 151
 Automatisierung 199, **204**
 Autoradiographie 28, 45, 96, 101
 Averaging 27
 Aversionskonditionierung 213
 Axon 46, 277, 278
 axonales Wachstum 54
 Axonendknoten 278
 Axonkollaterale 46, 277, 278
B
 β-Amyloid 62, 148
 β-Lipotropin 223
 B-Lymphozyten 146
 B-Typ, s. Streßtypen
 Backpropagation-Algorithmus 251,
 252
 Balken, s. Corpus callosum
 Barbiturate 168
 Barorezeptoren 124
 Basalganglien 48, 197–201, **204**,
 220, 223, 226
 Bedrohung 140
 Begabungen 73, 83
 Begrüßungslecken 142
 Beinprothese 256
 Bekanntheit 94
 Belohnungssystem 23, 157, 159,
 163, 165, **181**
 –, Amphetamin 161
 –, Cocain 159, 160
 –, Dopamin 40, 157, 159, 160
 –, Limbisches System 158
 –, mesolimbisches System 158
 –, Neurostimulantien 159–161
 –, Nucleus accumbens 157, 165
 –, positive Verstärkung 157, 213
 –, Selbst-Hirnreizung 157
 –, Sucht 160
 Benzisoxazol 167
 Benzodiazepine 23, 40, 169, 179, **181**
 Bereichseinstellung 187, 198
 Bestrafungssystem 157, **181**
 beta-Endorphin, s. Endorphine
 beta-Mütter 142
 Betawellen 26, 32, 33, 178
 Beuger/Strecker 189, 194, 195, 197
 Beute-Attacke 137
 Beute-Filtersystem 88–93, 250
 Beuteerkennungssystem 21, 93, 94,
 96, 209
 Beutefang 89–97
 – Strategien 45, 96, 197
 – Technik 89
 beuteselektive Neurone, Erdkröte
 92–96, 105, 107, 110, **114**, 236,
 253
 Bewegung, motorische **204**
 –, Generator 193
 –, Koordination 187, 189, 197, **204**
 –, Rhythmus 189
 –, Routinen 197
 –, Starre 187, **204**
 Bewegung, visuelle 87, 89, **114**, 281
 –, Agnosie 108
 –, Blindheit 108
 –, Detektion 93, 103, 104, 109
 –, Gestalt 86
 –, Kompensation 111
 –, Muster 190
 –, Nachwirkung 110
 –, Parallaxe 88
 –, Richtung 106
 –, selbstinduziert 96, 97
 –, Wahrnehmung 103, 104, 109
 Bewegungskoordination **204**
 –, Basalganglien 198, 199, 201
 –, Bewegungen sich vorstellen 30,
 31, 200
 –, Bewegungsrhythmen 190–196
 –, Bewegungsstarre 187–189
 –, Cerebellum 198–200
 –, Chorea Huntington 202, **204**
 –, Eigenreflexe, Fremdreflexe 197
 –, extrapyramidales System 197,
 198
 –, hierarchisch/demokratisch 190,
 194
 –, Katalepsie 189
 –, Kaubewegungen 196
 –, Krankheiten 201
 –, Modulation 192, 196
 –, Motocortex 198
 –, Parkinsonismus 201, **204**
 –, PET-Studien 200
 –, Programmsteuerung 190, 191
 –, prozedurales Gedächtnis 223,
 225
 –, pyramidales System 198
 –, Regelung der Muskellänge 187
 –, relative/absolute Koordinationen
 193
 –, Schreitprogramme für Quer-
 schnittsgelähmte 202

- , sensorische Kontrolle 191, 194
- , Striatum 199, 201
- , *Tritonia* 190
- , Zeitsteuerung 191
- , zentrale Mustergeneratoren 191
- Bewegungsorganelle 190, 281
- Bewegungstherapie 19, 202
- bewußte Wahrnehmung **114**, 226
- Bewußtsein 15, 108, 113, 235–**239**, 258, 263, 271, 273
- , Aufmerksamkeit 110, 226, 236
- , Denken und Bewußtsein 226, 237, 270, 274
- , PET-Studien 237
- , Selbsterkenntnis 237, 272
- , Sich-Vorstellen 111, 236
- , Wahrnehmung und Einbildung 110, **114**, 236
- Beziehungsscharakter 90, 96, 224
- bildgebende Verfahren 20, 25, 28–33
- bildgeführte Neurochirurgie 30
- Bildverarbeitung 90, 92, 96, 104–106, 245, 250–253
- Bindung
 - , Merkmale 86, 89, 92, 96, 212
 - , Mutter/Kind 133, 134, 142, **153**
 - , Partner 142, **153**
 - , sensorische Eingänge 212
 - , soziale 142, **153**
 - , verhaltensauslösende Kommandos 94, 96
- binokulare Koinzidenz 75
- binokulares Sehen 75, 100, 101, **114**
- Bioelektrizität 30
- biographische Daten 109
- Bionik 254, **259**
- Biotop 39
- bipolare Depressionen 169
- bisexuell 132
- Biß-Attacke 137
- Blauer Kern, s. Locus coeruleus
- Blickmotorik 100
- Blinde 21, 112, 255
- Blindenschrift 112
- Blindsight 107, 108
- Blobs 101, 102
- Blockierungsphänomen 213, 218
- Blut
 - Druck 125
 - Glukosespiegel 119–122, 140, 179
 - Plasmavolumen 124
- Blut/Hirn-Schranke 14, 61, 172, 173, 220, 277
- Body-Mass-Index 123, 124
- Bombesin 122
- Bornasche Krankheit 149
- bottom-up Verarbeitung 110, 224
- Bradykinin 113
- Brailleschrift 112
- Brain-Mapping 27–33
 - s. auch EEG
- Brain Slices 25
- Broca-Aphasie 232
- Broca-Region 219, 229–232, 238
- Brückenkerne 47, 217
- Brofaromin 170
- Bulimie 124, 131
- Bungee Jumping 171, 172
- C**
 - Ca²⁺-Ionen 46, 215, 278, 279, 282, 283
 - CA1-Region 44, 179, 215, 216
 - CA3-Region 44, 215
 - Cadherine 51
 - Cajal-Retzius-Zellen 69
 - Calmodulin 46, 215
 - cAMP-abhängige Proteinkinase A 53, 136, 210–212, 216, 278, 280
 - Cannabinoid 161
 - Capgras-Syndrom 108
 - Caudatum 48, 225
 - ¹⁴C-2DG-Autoradiographie 28, 45, 96, 97, 102
 - Cephalisation 47
 - Cephyrin 53
 - Cerebellum 42, 45, 47, 49, 197–200, **204**, 216–218, 223, 225, 226, 228, **239**
 - cerebraler Cortex, s. Neocortex
 - Cheeseburger-Phänomen 172
 - cheese-reaction 170
 - Chemotherapeutika 146
 - Chiasma opticum 91, 99, 100
 - Chloridionenkanäle 40, 169
 - Chlorpromazin 40, 131, 158, 167
 - Cholecystokinin 121, 158
 - Chordotonalorgan 188
 - Chorea Huntington 202, **204**
 - Choreographie, motorische 197, **204**
 - Chromosom
 - 1 62
 - 4 69
 - 5 69, 150, 165
 - 6 135, 146, 165, 170, 237
 - 11 150, 170
 - 14 62
 - 17 69
 - 19 62
 - 21 62
 - 22 165
 - X 70, 126, 127
 - Y 125, 126,
 - Chronische Polyarthritis 149
 - Chronisches Müdigkeitssyndrom 23, 152, 170
 - Cladogenese 43
 - clock-Gen 175
 - Clonidin 203
 - Clorgylin 170
 - Clozapin 131, 158, 167
 - Coca-Strauch 159
 - Cocain 40, 159, 160, **181**
 - Cochlea-Implantat 255
 - Cocktail-Party-Effekt, s. Party-Effekt
 - Coffein 159
 - Colanin 159
 - Collapsin 52
 - Colliculus superior 100, 108
 - Colonie stimulierender Faktor 146
 - comm-Gen 52
 - Computer 245, 246
 - Connectin 52
 - Connection-Machine 245
 - Conopeptid 60
 - context conditioning 215
 - Corpus callosum 229, 235
 - Corpus geniculatum laterale 71, 75, 99, 100, 104, 176
 - Corpus striatum, s. Striatum
 - Cortex, Neocortex **78**
 - , aktivierungsabhängige Ausprägung 74–77
 - , aktivitätsabhängige Raumzuweisung 111–113, **114**
 - , assoziativer 198
 - , auditorischer 72, 73, 111
 - , Dicke 67–69
 - , Entwicklung 65–70
 - , Evolution 66
 - , Fläche 67–69
 - , inferotemporaler 103, 104
 - , Kolumnenbildung 68
 - , Lateralisierung 227–234
 - , Lesen, Sprechen, Schreiben 108, 229
 - , motorische Karten 71, 198
 - , motorischer 198
 - , okzipitaler 104, 107
 - , parietaler 104, 105
 - , Planum temporale 229, 234
 - , präfrontaler 65, 105
 - , prämotorischer 198
 - , Raumverteilung 111–113
 - , Re-Modelling 112
 - , sensorische Karten 71, 73
 - , sensorische Substitution 111, **114**
 - , somatosensorischer 71, 198
 - , Sprachareale 229
 - , temporaler 230
 - , visueller 99–113
 - , Volumen 63, 65
 - Cortexareale, s. Areale
 - Corticotropin, s. ACTH
 - Corticotropin-Releasing-Hormon 122, 134, 137, 140, 151, **153**
 - Cortisol 23, 128, 132, 140, 146, 150, 151, **153**
 - Rezeptoren 141, 170
 - Spiegel 57, 132, 141, 143–145, 170, 171
 - Cortison 141
 - Craving 160
 - Creutzfeldt-Jakob-Krankheit 63
 - cue conditioning 215
 - cyclisches Adenosinmonophosphat 46, 53, 280

Cyclohexamid 222
 Cyclosporin-A 149
 Cytochrom C 46
 Cytokine, s. Zytokine
 Cytosin-Adenin-Guanin-Triplett
 202, [204](#)

D

D₁/D₂-Rezeptor, s. Rezeptoren
 Darwinismus 39, 42
 Dauerstreß 141
 Deep Blue, Schachcomputer 258
 Degenerationen 19, 141, 201
 Dehnungsreflex 187
 deklaratives Gedächtnis 223–225,
[239](#)
 Delta
 – Schlaf 150
 – Synchronisation 178
 – Wellen 26, 178
 Demenz 61, 149, 236
 demokratische Steuerung 21, 190,
[194](#), [204](#)
 Dendrit 46, 212, 277, 278
 Denken [239](#)
 s. auch Lernen
 –, Ausfälle von Spracharealen 232
 –, Bewußtsein 235
 s. auch Bewußtsein
 –, Broca-Areal 231
 –, Corpus callosum 229
 –, geschlechtsspezifische Unter-
 schiede 234
 –, Lateralisierung beim Menschen
 228, 229
 –, Legasthenie 232
 –, Muttersprache und Fremdsprachen-
 erwerb 231
 –, PET-Studien 227
 –, phylogenetische Aspekte 64, 233
 –, Rechts-/Linkshänder 234
 –, sensorische Tests 228
 –, Sprachareale 229
 –, Sprachsequenzierung 232
 –, Sprechen, Schreiben, Verstehen
 229
 –, Wernicke-Areal 230
 Denkprozesse 209, 226, 229, 230,
 235, 237, [239](#), 258, 270, 272–274
 Depolarisation 277
 Depressionen 40, 131, 141, 144,
 149, 157, 162, 169, [181](#), 237
 Deprivation 36, 37, 74–76, 111, 112,
 212
 Designer-Drogen 161
 Desipramin 170
 desynchronisiertes EEG 26, 27, 178
 Deszendenztheorie 39
 Detektionssystem, künstliches 247
 Detektorneuron 88
 Deutocerebrum 47
 Diacylglycerin 278, 280
 Diagnose 263, 267

dichaptischer Berührungstest 229
 dichotischer Hörtest 228
 Dichteeffekt, Population 143
 Diencephalon 45, 47
 Differenzbild-Analyse, künstliche
 neuronale Netze 252
 digitale Wesen 257
 Dihydro(DH)-Testosteron 126, 128,
 133
 Dishabituation 210
 Disinhibition, s. Enthemmung
 Disruptive Selektion 43
 Divergenz 159
 Dominanz 137, 138
 – Beziehungen 142, 143, [153](#)
 – Hierarchien 143, 144
 Dopamin 23, 40, 45, 57, 96, 97, 123,
 127, 131, 157–167, 172, [181](#),
 196, 199–202, [204](#), 223
 Doping 126
 dorsal ventricular ridge 66
 dorsales hippocampales Pallium, s.
 Pallium
 dorsomedialer Thalamus 220
 Down-Syndrom 61
 Drogen 23, 40, 159–165, [181](#)
 –, Amphetamin 40, 161
 –, Cocain 40, 159
 –, Designerdrogen 161
 –, Dopamin und Cocainsucht 40,
 160
 –, Ecstasy 40, 161
 –, Marihuana 161
 –, Methadon-Substitution 164
 –, Nikotin 163
 –, Opiate 163
 –, Suchtproblem 160, 164, 165
 –, Wirkungsweise 164
 Drohen
 –, Gestik 136
 –, Mimik 136
 –, Rufe 137–139
Drosophila 25, 48, 52, 53, 175
 duales Sehsystem 103, 109
 Duftmarken 142, 237
 Duftprofil 135
 Duftunterscheidung 136
 Dunkelangst, konditionierte 222
 Duplikations-Hypothese 74
 Durst 124, [153](#)
 –, Angiotensin II 125
 –, Angiotensin converting enzyme
 (ACE) 125
 –, Blutdruck 124
 –, hypovolämischer Durst 124, 125
 –, osmomometischer Durst 124
 –, Sensoren 124
 Dynein 281
 Dynorphin 163
 Dyslexie 131

E

Ecstasy 40, 161

ectosylvischer Cortex 111, 112
 EEG-Gerät, Oxford Instruments 32,
 33
 Efferenzkopie 76, 177, 200, [204](#), 236
 Eigendynamik 258
 Eigenreflex 187
 Einbildung 21, 166
 einseitiger Schlaf 180, 227
 elektrische Fische 31, 83
 Elektroencephalographie 26, 28, 31,
 33, 110, 178, 180, 247
 elektronisches Auge 254
 Elektrophysiologie 25, 30
 Elektroschock 215
ems-Gen 48
 Emotionen 103, 119, 157, 168, [181](#),
 224
 –, Belohnungssystem 157, 158
 –, Bestrafungssystem 157
 –, Dopamin 157
 –, Ernährung 172
 –, Fototherapie 174
 –, Lebensgewohnheiten 172
 –, Melatonin 174
 –, Noradrenalin 169
 –, Serotonin 169
 –, Störung durch Drogen 159
 s. auch Drogen
 –, Störung durch Krankheit 165
 –, Winterdepression 173
Emx-Gen 49
 endogene Depressionen 169
 Endoplasmatisches Retikulum 216,
 278, 280
 Endorphine 127, 142, 145, 146, 150,
[153](#), 163, 171, 172, 223, 264
 Energiestoffwechsel 28, 45, 96
 Engramm 221, 238
 Enkephaline 93, 163, 223
 Ensemble, Neurone 26, 93, 95, 105,
[114](#), 179, 198, 209, 221, 222,
 225, [239](#)
 Ensemble-Code 21, 93, 94, 95, 105,
 238
 Enthemmung
 –, Striatum 199, 201
 –, Tectum 91, 93
 entorhinaler Cortex 44, 215
 Entscheiden 87, 237
 Entwicklung des Nervensystems
 39–77
 s. auch Ontogenese
 Entzündungsreaktionen 151
 Enzephalomyelitis 149
 epileptische Patienten 229
 Epiphyse 176
 episodisches Gedächtnis 223–225,
 227, [239](#)
 Erdkröte *Bufo bufo* 20, 45, 88–97,
 197, 209, 238, 265
 Ereignis-korreliertes Potential 26,
 27, 167
 Erfahrung 85, 89, 107, 209

Erfahrungsentzug 36, 37, 74–76, 111, 112, 212
 Erinnerung 44, 78, 221
 Erkennen 83, 84, 89, 90–93, 96, 103, 109, 114
 Erkenntnisebenen 269
 Erkenntnisfortschritt 266
 Erkenntnistheorie 271
 Erkennungshilfe 110
 Erregungsspeicherung 191
 Erwartungshaltung 43, 84, 175
 Eselsbrücken 224
 Essentieller Tremor 202
 Eßgewohnheiten 120
 Eßstörungen 24
 Ethik 266
 Ethologie 31
 Euphorie 157, 159, 161, 164
 Eva-Prinzip 22
 Evolution 19, 39–48, 63–67, 73, 74, 78, 85, 174, 189, 212, 238, 245, 254
 s. auch Phylogenese
 –, Cortexareale 73
 –, Cortexentwicklung 68
 –, Cortexvergrößerung 68
 –, corticales Entwicklungspotential 65
 –, Deszendenztheorie 39
 –, Duplikationstheorie 74
 –, Gehirngliederung 42, 47
 –, Gene für Hirnsegmentierung 48
 –, Gradualismus 39, 63
 –, Intelligenz 64, 238
 –, Invasionstheorie 74
 –, Ionenkanäle 47
 –, Kamm-Hypothese 67
 –, Kolumnenbildung 68
 –, konservierte Eigenschaften 46, 48, 51, 52, 58
 –, Kosten/Nutzen-Prinzip 42
 –, Mantel-Hypothese 66
 –, Neodarwinismus 39
 –, neuronaler Darwinismus 42
 –, Parzellierungstheorie 73
 –, prähistorischer Mensch 63
 –, Punktualismus 64
 –, Selektion und Fitness 39, 43
 –, Theorie des unterbrochenen Gleichgewichts 43
 –, Ursprung des Neocortex 66
 –, Verwandtschaftsbeziehungen 39, 42, 63, 66
 evolutionäre Strategie 43, 78, 175
 Evolutionsbiologie 30, 43
 Exendin 121
 exklusiv-ODER 250, 251
 Expertensysteme 24, 246, 259
 explizites Gedächtnis 223–225, 239
 extrachromosomale Vererbung 129
 extrasusale Skelettmuskulatur 188
 extrapyramidales System 197–199
 extrazelluläre Matrix 51, 69, 281

F
 Farben
 –, Analyse 99, 101–104, 114
 –, Anomalie 108
 –, Information 104
 –, farbkontrastempfindliche Ganglienzellen 99
 Fascicline 51, 53, 54, 211
 Fasciculus arcuatus 231, 233
 Fasciculus uncinatus 224
 Feind 95
 feindempfindliche Neurone 93, 96
 Feinschliff, motorisch 199, 200, 204
 Femininisierung 126
 Fenfluramin 123
 Fettsucht 24, 122, 123
 Fieber 170
 Fibroblastenwachstumsfaktor 50, 148, 202
 Figur/Hintergrund 86, 87, 114
 Fitness 39, 42, 57, 66, 78, 84, 159, 197, 256, 257
 Fixationsneurone 107
 Flehmen 135
 Flucht 89, 90, 96, 190, 191
 Flunitrazepam 169
 Follikel-Stimulierendes-Hormon 127
 Formatio reticularis 26, 110, 177, 236
 Formen
 –, Analyse 103, 104, 114
 –, Blindheit 108
fosB-Gen 133, 153
 Fototherapie 173, 174
 Fregoli-Syndrom 108
 freie Radikale, s. Radikale, chemische
 Fremdspracherwerb 231
 Freßzellen 147
 frontale Leukotomie 221
 frontaler Cortex 30, 105, 107, 219, 220, 223
 Frontallappen 107, 219
frq-Gen 175
 frühe Erfahrung 36, 72, 74–77, 85, 134
 frühkindliche Entwicklung 150
 Funktionseinheiten 91, 96, 98, 101, 103, 192, 194, 196, 198
 Funktionskreis 30, 83
 Furcht 137, 151, 215
 Furchtkonditionierung 215
 Fürsorgeverhalten 22, 129–134, 151

G
 G-Protein 46, 136, 216, 278, 280
 G-Protein-gekoppelte Rezeptoren, s. Rezeptoren
 Galanin 121
 gamma-Aminobuttersäure 23, 40, 158, 168, 181, 199, 202, 279
 gamma-Motoneurone 188

Gammawellen 26, 44
 Gangarten 193
 Ganglioside 222
 Gebärden 139, 233
 Gebärdensprache 233, 234, 238
 Gedächtnis 20, 44, 54, 179, 210, 211, 212, 215, 221, 235, 239
 s. auch Lernen
 –, Amnesien 219, 221
 –, Arbeitsgedächtnis 41, 218
 –, Assoziationen 213
 –, Aufmerksamkeit 110, 177, 226, 236
 –, biochemische Grundlagen 222, 278
 –, deklaratives Wissen 224
 –, Denken 226, 237
 s. auch Denken
 –, episodisches Wissen 224
 –, explizit/implizit 213, 226
 –, Gedächtnissysteme 223
 –, Gedächtnisunterdrückungs-Gene 211, 212
 –, Gen-Transkriptionsfaktoren 211, 222
 –, Informationsauswahl 220
 –, Konditionierungen 213, 215, 217
 –, Konsolidierung 211, 212, 219, 220
 –, Korsakoff-Syndrom 221
 –, Langzeitgedächtnis 221
 –, Ortsgedächtnis 225
 –, prozedurales Wissen 225
 –, Signaltransduktion 210, 216
 –, Synapsenbildung 211, 212, 222
 Gedächtnistest 41
 Gedächtnistransfer 222
 Gegenregulationen 160, 164
 Gehörlose 234
 Gehirn, s. auch Hirn
 –, Bauplan 47, 48
 –, Bewußtsein 237, 271, 272
 –, Computer 245, 246
 –, Denkprozesse 237, 272
 –, Dualismus 272
 –, Entwicklung 47, 67–73, 148
 –, Erkenntnisebenen 17, 269
 –, Gehirn und Geist 267, 271
 –, Gehirn und Seele 267, 271
 –, Geist 15, 270–272
 –, Geisteskrankheiten 15, 165
 –, Gliederung 47
 –, Herzlehre/Hirnlehre 13, 30
 –, Ich selbst 16, 235, 271, 272
 –, Ideologie 265
 –, Kammerlehre 30
 –, Kategorienfehler 269, 270, 272
 –, Kausalität 16, 264, 270
 –, Leib/Seele-Problem 16, 272
 –, materialistischer Monismus 272
 –, Mechanisten/Vitalisten 269
 –, Metaphysik 263, 268
 –, Modellvorstellungen 267, 268

- , nothing-else-buttery 17, 268
- , Orientierungsproblem 266
- , Phrenologie 30
- , Rationalismus/Irrationalismus 264
- , Selbsterfahrung des Geistes 15, 16, 265, 266, 270
- , Spirituslehre 30
- , Weltdeutungen 16, 267
- , Wirklichkeit 17, 265
- Geisteskrankheiten 15
 - s. auch Schizophrenie
- Geisteswissenschaften 13, 269
- Geißelbewegung 281
- Generalisation 64
- generalisierte Angst 168
- Gen-Transkriptionsfaktoren 210, 211, **239**, 280
- Gen-Uhren 175
- Gene
 - , early response 133, 153, 211
 - , late response 211
- genetische Algorithmen 256, **259**
- genetisches Programmieren 25, 256, **259**
- Genitalreflexe 131
- genomische Prägung 129
- Gentherapie 129, 202
- geographisches Gedächtnis 225
- geometrisch-räumliches Vorstellungsvermögen 227, 228, 234
- gerichtete Selektion 43
- Geruchsunterscheidung 135, 136
- Gesangssystem 133
- Geschichte, Naturwissenschaften 13, 14, 263, 269, 270
- Geschichte, Neuro- und Verhaltensbiologie 30, 31
- Geschlechtschromosomen 22, 125, 126
- Geschlechtsdifferenzierung 125, 126, 129
- geschlechtsspezifische Unterschiede 131, 233–235
- Gesichtererkennung 41, 43, 87, 104, 106, 108, 110, 219, 224, 225
- gesichtsselektive Neurone 104–106, 253
- Gestalt
 - , Begriff 86, 88
 - , Komponenten 103, **114**
 - , Wahrnehmung 86, 87, 90, 93, 103, 104, 106, **114**
- Gestik 104, 136, 233, 234, 238, **239**
- Gewöhnung 85, 94, 119, 209
- Gliazellen 50, 68, 212, 277
- Globus pallidus 199, 201, **204**
- Glücksgefühl 158, 171
- Glücksspiel 23, 165
- Glucocorticoid 140
 - , Rezeptoren 134
- Glukagon 121
- glukagon-like peptide 121
- Glukosegebrauch 28, 45, 96
- Glukoserezeptoren 121
- glukostatische Theorie 120, 121
- Glutamat 50, 57, 60, 141, 166, **181**, 192, 199, 223, 280
 - , Rezeptoren 169, 216
- Glutaminsäure 172, 202
- Glycin 53, 172, 192
- Glykosphingolipide 222
- Golgi-Apparat 46, 278
- Gouvernanten-Proteine 63
- Gradualisten 43, **78**
- Grammatik 232
- Granulozyten 146
- Grapheme 230, 232
- Graue Substanz 55
- Graupapagei 64
- Greifbewegungen 89, 104, 106, 108
- Grimassen 139
- Größenkonstanz 93
- Großhirnrinde, s. Cortex, Neocortex
- Grundlagen, Muskelphysiologie
 - , Aktin/Myosin-Interaktion 281
 - , ATP 282
 - , Ca²⁺-Ionen 283
 - , Inositoltriphosphat 283
 - , Querbrücken-Hypothese 281
 - , Sarkoplasmatisches Reticulum 282, 283
 - , Signaltransduktion 282
 - , T-System 282
 - , Troponin/Tropomyosin 283
- Grundlagen, Neurophysiologie
 - , Adenylatzyklase 280
 - , Aktionspotential 277
 - , ATP 280
 - , Axon 277
 - , Calmodulin 280
 - , cAMP 280
 - , Dendrit 277
 - , Diacylglycerin 280
 - , G-Proteine 280
 - , Gen-Transkription 278, 279
 - , Inositoltriphosphat 278
 - , Ionenkanäle 279
 - , Ionenpumpen 278, 279
 - , Markscheide 277
 - , Neurit 277
 - , Neurotransmitter 279
 - , Phospholipase C 280
 - , postsynaptisches Potential 279
 - , Proteinkinasen 280
 - , Rezeptoren 279, 280
 - , second messenger 280
 - , Signaltransduktion 278
 - , Stickoxid 280
 - , Synapsentypen 279, 280
 - , Vesikel 279
- Grundlagenforschung 25, 56, 60, 61, 75, 202, 254
- Guanidiniumchlorid 63
- Guanosinmonophosphat, cyclisches 215, 216, 278
- Guanosintriphosphat 215
- Guanylatzyklase 215, 216, 278
- Gyrus
 - angularis 103, 108, 230, 231, 233
 - circumflexus 108, 231, 233
 - dendatus 44, 57
 - frontalis 41, 219
 - fusiformis 103
 - parahippocampalis 103, 105
 - postcentralis 71
 - praecentralis 71
- H**
- Herzinfarkttrisiko 144
- Herzlehre 13, 30
- Herzschlagraten 143
- Herzstillstand 61
- heterosexuelle Kopulation 130
- heterosynaptische LTP bzw. LTD 211
- hidden layer 250, 252
- hierarchische Steuerung 21, 190, **204**
- high-Geühl 160, 161
- Highdensity-Lipoprotein 140
- Hilflosigkeit 142
- Hinterhauptlappen 107
- Hinterhirn 47
- hippocampales Pallium, s. Pallium
- Hippocampus 44, 56, 57, 61, 105, 134, **153**, 179, 215, 216, 220, 224, 226, 228, **239**
 - , Auswahl Schleife 220, 221
 - , Volumen 141
- Hirn
 - Durchblutung 61, 178
 - Entwicklung 39–77
 - Gewicht 57, 65
 - Läsionen 26, 224
 - Lehre 14, 30
 - Physiologie 30
 - Selbststimulation 138, 157, 201
 - Stamm 48, 197, 198, 225
 - Stimulation 119, 120, 137, 138
 - Temperatur 178
 - Tod 16, 61
 - Volumen 63, 65
- Hirnschlag, s. Schlaganfall
- Histamin 113, 150, 196
- historische Zeittafel 30
- HIV-Virus 148
- Hoden 126, 127, 145
- Höhlengrau, s. Zentrales Höhlengrau
- Holographie, Gedächtnis 221
- Homeobox-Gene 48
- Hominiden 63, 233, 234
- Homo
 - erectus 63, 64
 - habilis 63, 64
 - neanderthalensis 64
 - sapiens 63, 64
- Homologie 39, 66
- Homöostase 30, 59, 119, **153**
- homöostatische Triebe 119, 124

- Homosexualität 22, 128, 131, 132
 homosynaptische LTP 211
 Hör- und Sprachareale 111, 139
 Hören 231, 255
 Hörsatz 255
 Hormon-Induktion 125
Hox-B-Gene 49
 Hundsgiftgewächs 171
 Hunger und Sättigung 24, 95, 119, 120, 140, **153**, 159
 –, Aphagie 120
 –, Appetit-Zentren 121
 –, Appetitzügler 123
 –, Blutzuckerspiegel 121
 –, Body-Mass-Index 124
 –, Bulimie 123
 –, Diät 173
 –, Eßstörungen 123
 –, Hyperphagie 120
 –, lateraler Hypothalamus 121
 –, Leptin/Neuropeptid Y 122
 –, Magersucht 124
 –, *ob*-Gene 123
 –, Obesitas 124
 –, Serotonin 123, 172, 173
 –, Sollwert-Konzept 121
 –, ventromedialer Hypothalamus 121
 Huntingtin-Protein 202, **204**
 Hybridome 147
 Hydrocortison 141
 Hyperforin 170
 Hyperkomplexe Zellen 103
 Hyperphagie 120, 121
 Hyperpolarisation 277
 Hypertonie 141
 Hypophyse 146, 151
 Hypophysen-Nebennierenrinden-System 140, 144, 170
 Hypothalamus 137, 138, 146, 151
 – lateraler 120, 121, 124
 – ventromedialer 120, 121
 Hypothalamus-Hypophysen-System 140, 145, 146
 hypovolämischer Durst 124, **153**
- I**
 Ich selbst 235, 271
 Ich-Bezogenheit 160
 Identifizieren 83, 84, 89, 90–93, 103, 109, **114**
 Ideologie 265
 IgE 150
 IgG 147, 150
 Imipramin 40, 170
 immediate early genes 133
 Immunsystem 23, 58, 134, 135, 145–**153**, 170, 179
 –, AIDS 148, 149
 –, Allergien 149
 –, Antigen/Antikörper 147
 –, Antworten/Abwehr 147, 148, 277
 –, Autoimmunkrankheiten 149
 –, Bornasche Krankheit 149
 –, chemische Immunreaktionen 147
 –, Gedächtniszellen 147
 –, Immunglobuline 51, 147–150
 –, Immunisierung 147, 151
 –, Immunschutz des Nervensystems 148
 –, Immunsuppression 140, 142, 144, 151, 152
 –, Interleukine 147, 148, 151
 –, konditionierte Immunantworten 150, 152
 –, Leukozyten 145, 146
 –, MHC (major histocompatibility)-Komplex 135, 146
 –, monoklonale Antikörper 147
 –, Multiple Sklerose 149
 –, Nervensystem und Immunsystem 150
 –, Schutz/Schwäche 147, 148, 151
 –, zelluläre Immunreaktionen 148
 –, Zytokine 149
 Immunsystem/Streßsystem 150–152
 Immunzytochemie 25, 44
 implementierende Funktionen 196, **239**
 implizites Gedächtnis 223, 225, 226, **239**
 Individuum 84, 209, 266
 Induktion, entwicklungsgeschichtliche 49
 Infektion 151
 inferiorer temporaler Cortex 103, 104, 107
 inflammatorisch, s. Entzündungsreaktionen
 Informationsauswahl 220, 224
 Infrarot-Detektion 83
 inhibitorisches postsynaptisches Potential 279
 Initialisierung, neuronales Netzwerk 253, **259**
 Innere Uhr 24, 157, 174–**181**
 –, Aufmerksamkeit 177
 –, einseitiger Schlaf 180, 227
 –, Formatio reticularis 177
 –, Gedächtnis 179
 –, Interleukin-1 179
 –, Jetlag 176
 –, Melatonin 176, 179
 –, Nucleus tractus solitarius 151, 177
 –, Pinealorgan, Zirbeldrüse 176
 –, REM-Schlaf 178
 –, Rhythmus-Gene 175
 –, Schlafprobleme 179
 –, Schlafstrategien 180
 –, Suprachiasmatischer Nucleus (SCN) 174, 176
 –, SWS-Schlaf 178
 –, Synchronisationen 175
 –, zirkadiane Rhythmen 174
 Inositoltriphosphat 136, 216, 278, 280, 282, 283
 instrumentelle Konditionierung 30, 213, 214, **239**
 Insulin 121, 172
 integrative Neurone 49, 89, 96, 98, 100, 103–106, 249–251
 Intelligenz 64, 69, **78**, 235, 238
 Interferone 149
 Interleukine 23, 147–151, **153**, 170, 179
 Internetamorphose 108
 Interpolation, künstliches neuronales Netz 252
 Intervall-Lernen 212
 intrafasale Muskulatur 188
 intrakranielle Selbstreizung 138, 157, 201
 intraspezifische Aggression 136
 intrazelluläre Matrix 280
 Invarianz 86, 87, 90, **114**
 Invasions-Hypothese 74
 Inzucht 135
 Ionenkanäle 46, 47, 277, 278
 Ionenpumpen 46, 279, 283
 Irrationalismus 264
 Ischämie 60, 61
 Isocortex 66
- J**
 Ja/Nein-Entscheidungen 87
 Jacobsonsches Organ 134
 Jetlag 176, 177
 Johanneskraut 170
- K**
 K-Typ, s. Streßtypen
 Kainat-Rezeptor, s. Rezeptoren
 Kainsäure 121
 Kamm-Hypothese 65, 66
 Kammerlehre 30
 Kanten-Detektion 37, 76, 102, **114**
 Karikatur 121
 Katalepsie 188, 189, 197, **204**
 kategoriale Zuordnung 86, 237
 Kategorie 84, 86, 93, 96, 105, 238, 258
 Kategorienfehler 269, 270, 272
 Kaubewegungen 195
 Kausalbeziehungen 83, 264, 270
 Kavapyrone 169
 Kehlkopfplage 139
 Kernspin-Angiotomographie 29
 Kernspinresonanz-Spektrographie 29
 Ketamin 236
 Kiemenrückziehreflexion 210
 Killerzellen 147
 Kinesin 281
 klassische Konditionierung 30, 212–214, **239**
 klassische künstliche Intelligenz 24, 246
 Kleinhirn, s. Cerebellum
 Kletterfaser 216–218

- Knochenmark 146
 Knock-out-Mutanten 25, 60, 133, 160, 175
 kognitive Funktionen 200, 225
 Koinzidenz-Detektion 75, 222, 249
 Kolumnen 36, 37, 100, 198
 – Entstehung 68
 Kommando auslösendes System 22, 88, 89, 95, 96
 Kommandoneuron-Konzept 88
 Kommandosystem 88
 Kommissuralfasern 44, 47, 52, 215, 216, 229
 Kommunikation 83, 104, 137, 142
 Komplexe Zellen 103
 Komponentenpaarung 213
 konditionierte Furcht 215
 konditionierte Immunantwort 152
 konditionierte Reaktion 213
 konditionierter Reflex 30
 konditionierter Stimulus 213
 Konditionierung **239**
 –, instrumentelle 213
 –, klassische 213–218
 –, Verzögerungs- 213, 226
 –, Spur- 213, 226
 Konfiguration 86, 87, 90, 93, 103, 105
 konservierte Eigenschaften 46, 48, 52, **78**, 212
 Konsolidierungszeit 219, 220, 222
 Kontaktmoleküle 51
 Kontext 85, 198
 Kontiguität 213
 Kontingenz 213
 Kontrast
 – Grenze 75, 98, 99, 102, **114**
 – Verschärfung 99
 Konvention 85, 86
 Konvergenz 96, 104
 Koordinationsprinzipien 193
 Koordinationsprogramme, motorische 198
 Kopfmodell 30
 Kopulation 130, 131
 Körnerzellen 44, 217
 Körper
 –, Abwehr 20, 141
 –, Geruch 135, **153**
 –, Gewicht 124
 –, Karte 71, 198
 –, Pose 187
 Körperbewußtsein 237
 Korsakoff-Syndrom 221, 225, 226
 Kosten/Nutzen-Prinzip 42, 43, 57, **78**, 141
 Krankenpflege 151
 Kröte, s. Erdkröte
 kritische Periode, s. sensible Phase
 künstliche Evolution 257, 258
 Künstliche Intelligenz (KI) 24, 245, 246, 247, 258, **259**
 –, Arm/Bein-Prothesen 256
 –, Artificial Life (AL) 257
 –, Backpropagation-Algorithmus 252
 –, Bionik 254
 –, Cochlea-Implantat 255
 –, Gehirn und Computer 245, 246
 –, genetisches Programmieren 256
 –, klassische KI 246
 –, künstliche neuronale Netze (KNN) 24, 197, 245–254, **259**
 –, künstliche Neurone 249, 250
 –, Netz-Topologie 250, 251
 –, Netzwerkeigenschaften 252
 –, neurobiologische Parallelen 253
 –, Neuroinformatik 246
 –, ODER-Logik 250
 –, parallel distributed processing 245
 –, Perceptron 247
 –, Retina-Implantat 254
 –, sensorische Substitution 255
 –, Trainingsalgorithmen 252
 –, UND-Logik 249
 –, XOR-Logik 250, 251
 künstliches Leben 25, 257, **259**
 künstliches Ökosystem 257
 Kurzzeit-Langzeit-Transfer 220
 Kurzzeitgedächtnis 218, 219, 220, **239**
 Kurzzeitspeicher 220
L
 L-Dopa 201, 203
 Ladungsträger 277
 language of thought 246
 Langzeit-Depression 211, 212, 217–219
 Langzeit-Potenzierung 94, 202, 211, 212, 215, 217, **239**
 Langzeit-Streß 141
 Langzeitgedächtnis 177, 210–212, 220, 221, **239**
 Langzeitspeicher 219, 220
 Lashley 31, 226
 laterale Inhibition 98, 99, 245
 lateraler Hypothalamus 120, 121, 124
 Lateralisation 227–235
 Laufbandtraining 57, 202–**204**
 Laufbandversuche 194, 195
 Lautmuster 139
 Leben
 –, Erhaltungsprozesse 58
 –, Erhaltungsreserve 57
 –, Gewohnheiten 172
 –, Zeitspanne 58
 Leersprache 232
 Legasthenie 232
 Leib und Seele 16, 267, 272
 Leitmoleküle 51
 Leitungsaphasie 233
 Leitungsgeschwindigkeit 47, 50, 99, 277
 Leptin 24, 122, 123, **153**
 Leptin/Neuropeptid Y 122
 Lernen 54, 94, 137, 150, 152, 158, 209, **239**, 280
 s. auch Denken, Gedächtnis
 –, aktivitätsabhängige synaptische Plastizität 53, 54, 210
 –, angeboren/erlernt 84, 85, 209
 –, *Aplysia* 210
 –, assoziatives Lernen 213
 –, Blockierungs-Phänomen 213
 –, Cerebellum 200, 217
 –, CREB2/CREB1-Balance 212
 –, Dishabituation 210
 –, Endorphine 223
 –, Furchtkonditionierung 168, 215
 –, Gedächtnisunterdrückungs-Gene 212
 –, Gen-Transkriptionsfaktoren 211
 –, Habituation 209
 –, *Hermisenda* 214
 –, Hippocampus 220
 –, Hypophysenhormone 223
 –, instrumentelle Konditionierung 213
 –, Intervall-Lernen 212
 –, klassische Konditionierung 213
 –, Kontiguität 213
 –, Kontingenz 213
 –, Langzeitdepression (LTD) 211, 218
 –, Langzeitpotenzierung (LTP) 211, 215
 –, Lidschlagkonditionierung 217
 –, massives Lernen 212
 –, Neurotransmitter 222
 –, Prägungen 74, 85
 –, reizspezifische Gewöhnung 209
 –, Sensitisierung 210
 –, strukturelle Grundlagen 53, 54, 211
 –, synaptic tagging 217
 Lernalgorithmus 250, 252, **259**
 Lernerfolg 212, 213
 Lernhemmung 211, 212
 Lernpsychologie 31
 Lernstrategie 212
 lesbisch 128, 132
 Lese/Schreib-Schwäche 232
 Lesen 230
 Leukämie 146
 Leukozyten 145, 146
 lexikalisches Gedächtnis 223
 Leydig-Zellen 125
 Librium 169
 Lichtperiode 174
 Lidschlagkonditionierung 216–218, 226
 Liebespille, s. Ecstasy
 Ligand 279
 Limbisches System 23, 48, 103, 105, 131, 137, 139, 150, 157, 158, 163, **181**, 220, 223, 224–226, 238
 Linguistik 230
 Linkshänder 228, 229, 233, 234

- Lissencephalie 69
 literale Alexie 233
 Lithium-Präparat 170, 181
 local circuits 227
 Locus coeruleus 121, 151, 158
 Lokaladaptation 100
 Lokalisieren 83, 89, 94, 106, 109, 114
 Lokomotion 191–195
 Lordosestellung 131
 Lowdensity-Lipoproteid 140
 Lügendetektoren 167, 168
 Lustgefühl 158
 Luteinisierendes Hormon 127
 Luteinisierendes Hormon-Releasing-Hormon 127
 Lymphozyten 146, 147
 Lysin-Vasopressin 223
- M**
 Magersucht 24, 123, 124
 Magnetenzephalographie 28
 magnozelluläre bzw. parvozelluläre Neuronenschichten 99, 101, 103, 106
 Makrophagen 146–148
 Makrozyten 147
 Mandelkerne, s. Nucleus amygdalae
 Manie 169, 170
 männliche Differenzierung 125, 126
 männliches Verhalten 126
 Mantel-Hypothese 66
 MAO-Hemmer 40, 170, 201
 Marihuana 161
 Markermoleküle 55
 Markscheide 46, 50, 149, 277, 278
 Maskierung, visuelle 87
 Maskulinisierung 126, 128, 130
 massives Lernen 212
 Masturbation 130
 materialistischer Monismus 272
 Mauthner-Neuron 88
mdab1-Gen 69
 Mechanisten 30, 269
 medialer Thalamus 220
 mediales hippocampales Pallium, s. Pallium
 Medulla oblongata 45, 47, 94, 95
 Melanocortine 223
 Melatonin 24, 57, 59, 150, 174, 176, 179–181
 Membranpotential 46, 277
 Menstruationszyklus 235
 mentale Vorstellung, s. Sich-Vorstellen
 mentales motorisches Training 200, 204
 Merkmal
 - Beziehungen 92, 93, 96, 106, 265
 - Beziehungs-Algorithmus 89, 91
 - Bindung 97, 91, 93, 96, 114
 - Codierung 225
 - Filter 89, 93, 96, 114, 250
- mesencephales Höhlengrau 131, 138, 139, 157
 Mesencephalon 45, 47, 54
 Meskalin 178
 mesolimbisches dopaminerges System 48, 131, 158
 Metaphysik 263
 Metencephalon 47
 Methadon 164, 165
 Methionin-Enkephalin 93, 113
 Methoden der Neurobiologie
 - , bildgebende Verfahren 28
 - , EEG, EKP, MEG 26
 - , Experimentalkulturen 25
 - , Grundlagenforschungen 25
 - , MRI, NMR, PET, SPECT 28, 29
 - , Studien am Menschen 26
 - , virtuelles Skalpell 30
- Methodik 266
 Methylierungsmuster 129
 Mikrogliazellen 50, 148
 Mikrosakkaden 100
 Mimik 104, 136, 234, 238, 239
 Mittelhirn 45, 47, 54
 Mobbingrufe 137–139
 Mobilitätstraining 19, 57, 202–204
 Moclobemid 170
 Modellvorstellungen 96, 267, 268, 270
 moderne KI, s. künstliche Intelligenz, künstliche neuronale Netze
 Modulatoren, s. Neuromodulatoren
 Monoaminoxidase 40, 137, 170, 171, 201
 Monoaminoxidase-Hemmer 40, 170, 201
 monoklonale Antikörper 147
 monokulare Deprivation 74
 monopolare Depressionen 169
 monosynaptischer Reflex 187, 188
 Monozyten 146, 148
 Moosfasern 44, 146, 148, 216–218
 morphogenetische Felder 48
 Motivationen 83, 85, 89, 107, 114, 119, 153, 198
 Motivationssysteme 95, 119, 153, 220
 - , Aggressivität 136
 - , Definitionen 119
 - , Durst 124
 - , Hunger 119
 - , Sexualität 125
- Motocortex 32, 71, 104, 139, 198, 199, 204, 230, 231
 Motoneurone 191–194, 282
 motorische
 - Einheit 198, 283
 - Endplatte 282
 - Fertigkeiten 225
 - Koordinationssysteme 83, 88, 94, 95, 114, 197–199
 - Programme 19, 197, 199
 - Routinen 199
 - Systeme 114, 197, 198
- Motorkoordinationen 197, 204
 s. auch Bewegungskoordination
 Müllerscher Gang 125–127
 Multiple Sklerose 20, 59, 131, 146, 149
 Multisensorik 111, 112
 Muskel
 - Bau und Funktion 281–283
 - Faser 282
 - Kontraktion 281–283
 - Lähmung 178, 180
 - Länge 187
 - Spindel 177, 187, 188, 195
 - Synapse 53, 54
 - Tonus 178
- Mustergenerator, motorischer 190, 191
 Mutationen 46, 54, 58, 62, 69, 122
 Mutter/Kind-Interaktionen 133, 134, 142
 Mutter/Säuglings-Bindung 133, 134, 142
 mütterliche Fürsorge 133, 134
 mütterliches Verhalten 129
 Muttermilch 173
 Muttersprache 231
 Myelencephalon 47
 Myelin-basisches Protein 149
 Myelinscheide 50, 56, 149, 277
 Myosin 280–283
 mythische Vorstellungen 263
- N**
 N200-Welle 28
 N300-Welle 28
 N400-Welle 28, 167
 Na⁺-Ionenkanal 47, 277
 Nachhall-Effekte 219
 Nachhirn 47
 Nachtschichtarbeiter, s. Schichtarbeiter
 Nahrungsablehnung 120, 124
 Nahrungsaufnahme 120
 Naloxon 171
 Nanofaseroptik 25
 Nanostrukturtechnik 25
 Narkose 113, 236
 Natriumamobarbital-Test 234
 natürliche Auslese 39, 42, 159, 256
 Naturwissenschaften 13, 17, 263
 Nebennieren-Hyperplasie 128, 132, 235
 Nebennierenmark 146
 Nebennierenrinde 146, 151
 Nebenwirkungen, medikamentöse 171
 negative Verstärkung 214
 Neocortex 65, 67, 78, 197, 223, 225
 s. auch Cortex
 Neodarwinismus 39
 Nerven-Bypass 55
 Nervensysteme 14, 46, 47, 78
 Nervenwachstumsfaktoren 49, 50, 56, 148, 149

- Nervus
 - olfactorius 45
 - opticus 45, 70, 71, 91, 99, 100
- Netrine 51, 52
- Netz-Topologie, künstliches neuro-
nales Netz 250
- Netzhaut, s. Retina
- Netzwerkeigenschaften 196, 252
- Netzwerkparameter 250, 252
- Neuroorganisation, neurale 70, 113,
202, 203
- Neuralleiste 49
- Neuralplatte 49
- Neuralrohr 67
- Neurit 46, 277, 278
- Neuro-Computer 245, 254
- neuroaktive Stoffe 164
- Neuroanatomie 25, 30
- Neuroarchitektur 49, 68, 112, 253
- Neurobiologie 13, 17, 19, 25, 245,
258, 263, 274
- neurochemische Gleichgewichte
159, 160–171
- Neurochirurgie 26, 30, 140, 201, 221
- neurodegenerative Prozesse 44,
59–63, 141, 168, 180
- Neurodermitis 150
- Neuroethologie 31
- Neurogenese 47–49, 67, 70
- Neurogenetik 25
- Neuroglia 14, 50
- Neuroimaging 29
- Neuroinformatik 245, 246, 258, **259**
- Neuroleptika 40, 167
- Neuromere 48
- Neuromodulation 139, 195
- Neuromodulatoren 46, 93, 97, 192,
196, **204**
- neuromuskuläre Kontakte 53, 54,
281, 282
- Neuron 14, 46, 277, 278
- neuronale Interaktion,
s. integrative Neurone
- neuronale Selektivität 92, 93,
102–106
- neuronaler Darwinismus 42
- Neuronenlehre 30
- Neuronenschaltungen 96, 98, 104,
253
- Neuronenverlust 44, 56, 57
- Neuropeptid Y 24, 93, 121–123, **153**
- Neuropharmakologie 25, 40, 165
- Neurophysiologie 31
- Neuroprotektion 49, 56, 223
- Neurosen 168, 220
- Neurostimulanzien 40, 123,
159–162, 165
- Neurotensin 166
- Neurotransmitter 46, 172, 277
- Neurotransplantation 202
- Neurotrophine 55, 56
- Neurotubuli 278, 281
- Neurowissenschaft 263
- nicht-assoziatives Lernen 209
- nicht-homöostatische Triebe 125,
136
- nigro-striatales dopaminerges System
48, 158
- Nikotin 163, 165
- nikotinische Rezeptoren,
s. Rezeptoren
- Nische 175
 - s. auch ökologische Nische
- NMDA-Rezeptor, s. Rezeptoren
- NO (Stickoxid) 60, 215, 216, 278,
280
- Noradrenalin 40, 127, 135, 137, 140,
146, 150, **153**, 158, 166, 169,
170, 172, 176, 220, 223
- noradrenerger Blauer Kern,
s. Locus coeruleus
- noradrenerges Bündel 135
- Notizblockgedächtnis 218, 219
- nuclear factor kappa B 59, 60
- Nucleus
 - accumbens 23, 45, 96, 97, 131,
158, 162, 165, **181**
 - amygdalae 105, 121, 131, 137,
138, 140, 151, 157, 168, 169, 215,
220, 224, 228
 - coeruleus 135, 158, 177
 - dentatus 200
 - des akzessorischen optischen
Systems 100
 - habenulae 61
 - interpositus 217, 218
 - niger 121, 158, 199, 201, 202, 225
 - ruber 217, 218
 - subthalamicus 199, 201
 - suprachiasmaticus 100, 130–132,
174, 176, **181**
 - tractus solitarius 151, 177
- O**
- Ob-Gen 122, 123
- Obesitas 122, 124
- Objekt
 - Bezug 86
 - Identifikation 83, 84, 89, 103,
104, 224
 - Kategorie 84, 88
 - Lokalisation, s. Lokalisieren
- Octopamin 159, 196
- ODER-Logik 250, 251
- Odorant-bindendes Protein 136
- Off-Zentrum-Neurone 98, 103
- ökologische Nische 43
- Oktopamin, s. Octopamin
- okzipitaler Cortex 32, 99, 100, 107,
220
- Okzipitallappen 107
- olfaktorische Signale 131, 134–136
- Oligodendrogliazellen 50, 55, 149,
277
- Olivenkern 217
- On-Zentrum-Neurone 97, 98, 103
- On/Off-Ganglienzellen 99
- Ontogenese 36, 37, 49–63, 67–72,
74–**78**, 178, 209
 - , Agrin 53
 - , aktivitätsabhängige Prägungen
53, 74
 - , Axon-Regeneration 54
 - , axonales Wachstum 50
 - , binokulare Deprivation 36, 37
 - , binokulare Koinzidenz 75
 - , corticale Projektionen 72
 - , extrazelluläre Matrix 51
 - , Induktion 49
 - , Kantendetektion 36, 37, 76
 - , Kolumnenbildung 68
 - , monokulare Deprivation 74
 - , monoton strukturierte Umgebung
76
 - , Nerven-Bypass 55
 - , Neuroglia 50, 55
 - , neuromuskuläre Kontakte 53
 - , Neuron/Glia-Interaktionen 50
 - , Orientierungs-Kolumnen 36, 37,
76
 - , Plastizität der Muskelsynapse 53
 - , Regeneration 54, 70
 - , thalamo-corticale Verknüpfungen
70
 - , topographische Projektionen 70,
71
 - , Verschaltung im Rückenmark 51
 - , visuomotorische Interaktionen 77
 - , Wegweiser-Gene/Proteine 51, 52,
69
 - , zentrale Sinnesfelder 70, 71, 73
- ontogenetische Kolumnen 68
- operante Konditionierung,
s. instrumentelle Konditionierung
- Opiat
 - , Antagonist 171, 172
 - , Regulatoren 113
 - , Rezeptoren 163, 164
 - , Sucht 163–165
 - , Systeme 163
- Optimierungsverfahren 256, 257
- optische Täuschung 87, 97
- optokinetischer Nystagmus 100
- orbitaler Cortex 220
- Orexin 121
- Orientierungs
 - Detektoren 76, 102, 103, **114**
 - Kolumnen 36, 37, 76, 100–102
- orthodoxer Schlaf 178
- Ortsgedächtnis 179, 225
- Ortung 83, 89, 94, 106, 109, **114**
- osmometischer Durst 124, **153**
- Osmorezeptoren 124
- osmotischer Wert 124
- Osteoblasten 141
- Osteoklasten 141
- Osteoporose 141
- Östradiol 126, 128, 130, 131, 133
- Östrogen 59, 127, 130, 133

- Rezeptoren 130
- Spiegel 127, 133, 235
- Oszillationen 44
- Oszillator 193, 202
- otd*-Gen 48
- Otx*-Gen 49
- Ovarien 126, 127
- Oxford Instruments' Brain Mapping 32, 33
- Oxidantien 58
- oxidativer Streß 58
- Oxytocin 131, 142, 223

- P**
- P300-Welle 28, 167
- P600-Welle 28
- Paarungen
 - Gesänge 132, 133
 - Motivation 131, 158
 - Rufe 132, 133
 - Verhalten 95, 130, 153
- Pallidum 48, 204, 225
 - , externes 201
 - , internes 201
- Pallium
 - , dorsales 45, 66
 - , hippocampales, mediales 45, 66, 91, 92, 94, 96
 - , laterales 45, 66
 - , olfactorisches 66
- panische Angst 168
- Papez-Kreis 220
- paradoxe Schlaf 178
- parallel distributed processing 22, 88, 89, 101, 103, 109, 245
- Parallel-Computer 22, 245
- parallele Informationsverarbeitung 88, 89, 101, 103, 109, 245, 247, 259
- Parallelfaser 49, 216–218
- Paraphrasie 233
- paraventriculärer Nucleus 123, 140, 176
- parietal-okzipital-temporale Region 233
- parietaler Cortex 32, 104, 106, 107, 200, 220
- Parietallappen 107
- Parkinsonoid 167
- Parkinsonsche Krankheit 20, 59, 149, 199–202, 204, 237
- pars pro toto* 224
- Partnerbindung 142
- Partnerwahl 130, 134, 135
- Party-Effekt 232
- parvozelluläre Schichten, s. magno- bzw. parvozelluläre Schichten
- Parzellierungs-Theorie 73, 74
- passive Verlierer-Typen, s. Streßtypen
- Pawlow 30, 213
- pcd*-Gen 218
- Peniserektion 130, 178
- per*-Gen 175
- periphere Kontrolle 194
- peripherer Nerv 55
- perirhinaler Cortex 215
- Periventriculäre Heterotopie 69
- persistierender vegetativer Status 61
- persönliches Wissen,
 - s. episodisches Gedächtnis
- Persönlichkeit 15, 142, 238
- Pervitin 161
- Perzept 100, 236
- Perzeptionssysteme 96, 101, 108
- Pfadfindprinzipien, neuronale 51–56
- Pflegeverhalten 133, 134, 151, 153
- Phagozytose 147
- Phantom
 - Schmerzen 113
 - Wahrnehmungen 113
- pharmakologische Nebenwirkungen 171
- Phasenkopplung, motorische 193, 194
- Phenothiazin 167
- Phenyläthylamin 161
- Pheromone 134, 135
- Phi-Phänomen 109
- Philosophie 16, 17, 258, 268, 271
- Phobien 168
- Phoneme 230, 232
- Phosphodiesterase 280
- Phospholipase C 216, 278, 280
- Phrenologie 30
- Phylogenie 39–48, 63–67, 73, 74, 84, 139, 178, 197, 225, 233, 234
 - s. auch Evolution
- physiologische Psychologie 30
- Physophilin 279
- Pinealorgan 174, 176
- Planen 109, 198, 204
- Planum temporale 229, 232–234, 238, 239
- Plaquerbildung 61–63
- Plasma-B-Zellen 146, 147
- Plastizität 19, 53, 54, 88, 112, 113, 202, 203, 209–112
- Platzangst 220
- Platzanweismoleküle 51
- Platzcode-Neurone 179, 225
- Polamidon (L-Methadon) 164
- polysynaptischer Reflex 197
- Pons, s. Brückenkerne
- Poplitealpunkt 176
- Populationsdichte 142
- positive Verstärkung 214
- Positronen-Emissions-Tomographie 28, 29, 110, 112, 166, 200, 219, 224, 226, 227, 230, 232, 235, 237, 255
- posteriorer Parietallappen 104, 107
- posttetanische Potenzierung 211
- posttraumatischer Streß 141, 168
- Potentialunterschied 26, 277
- Prader-Willi-Syndrom 129
- präfrontaler Cortex 20, 41, 65, 105–107, 109, 110, 167, 198, 219, 224, 228, 236, 239
- Prägung 74, 85, 129, 134, 212, 235
- prähistorischer Mensch 63, 109
- prämotorischer Cortex 104, 225
- Prämotor/Motorsysteme 95, 191
- Präopiomelanocortine 223
- präoptische Area 124, 129, 130, 132, 133
- präecto-tectale Einflüsse 91, 93, 94
- Präectum 45, 91–94, 96
- Präectumneurone 92, 93
- Preludin 161
- Preseniline 61, 62
- primäre corticale Areale, s. Areale
- Priming 223, 238
- Prionen 63
- Prionenprotein 63
- processing streams 103
- Proctolin 196
- Problemlösen 219, 238, 245, 257
- Progesteron 127, 131
- Prognose 263, 266, 267
- programmierter Zelltod 59, 71, 78, 148
- Programmschaltungen 191, 193, 197
- Projektionsbahnen 71
- Prolaktin 146, 150
- Prolin-Technik 101
- Proencephalon 47
- Prosopagnosie 108
- Proteinbiosynthese 210, 211, 220, 222
- Proteinkinasen 53, 211, 215, 239, 278, 280
- Protestsituationen 137
- Prothesen 254, 259
- Protocerebrum 47
- Protokolle, neurale 111, 114, 166, 200, 204, 237
- prozedurales Gedächtnis 223, 225, 226, 239
- PrP*-Gen 63
- Psychochirurgie 140
- psychogalvanischer Hautreflex 168
- Psychologie 30, 258, 271
- Psychoneuroimmunologie 150, 153, 171
- Psychosen 141, 166, 167
- psychosomatische Effekte 145
- psychosoziale Aspekte 165–167
- Psychotherapie 171
- Pubertät 123, 126, 127, 132, 233
- punctuated equilibrium 43, 46, 58, 189
- Punktualisten 43, 78
- Pupillenweite 100
- Purkinje-Zellen 49, 216–218, 239
- Puromycin 222
- Putamen 48, 225
- Pyramidenbahn 71, 198, 203
- Pyramidenzellen 26, 44, 198, 215, 239

Q

Querbrücken-Hypothese 281–283
 Querschnittslähmung 19, 55, 202

R

Radiale Gliazellen 67, 68
 Radikale, chemische 62, 149, 180
 Radikalfänger 62, 180
 Rankämpfe 143, 145, 238
 Rangordnung 144, 145
 Rangposition 143, 145
 Ranvierscher Schnürring 50, 278
 Raphe-Kern 72, 121, 158, 172, 174, 176, 177, 236
 rapid eye movements 178
 Rationalismus 264
 Raumangebot, corticales 16, 21, 111, 112
 Raumgestalt 86
 Raumkarten 179, 225
 Raumkonstanz 77, 100
 räumliche Auflösung 99
 räumlich-visuelle Fähigkeiten 227, 228, 234
 Raumorientierung 225
 Raumtiefenschätzung 75, 114
 Raumverteilungsplan, corticaler 21, 111, 112
 Raumvorstellung 179, 224
 Raumwahrnehmung 75, 77, 108, 224
 Raum/Zeit-Beziehungen 193
 rd-Gen 172
 Reafferenz-Prinzip 76, 166
 Realität 21, 166, 237
 Rechenkapazität 21, 65, 66, 113, 114
 Rechtshändigkeit 227, 233, 234
 Redundanz 59, 259
 reeler-Gen 69
 Reelin 69
 reflexartiges Schreiten 202, 203
 Reflexbögen 187, 197
 Reflexlehre 30
 Reflexphysiologie 30
 Regelung der Muskellänge 188
 Regeneration 19, 31, 49, 54, 78, 202
 Regenerationshemmer 55
 Regio
 – olfactoria 136
 – praoptica 124, 129, 130, 132, 133
 Reifung 78, 91
 Reizqualitäten 83
 Reizüberflutung 209
 relative Koordination 193
 Religion 263
 Re-Modelling 21, 112, 114, 254, 255
 Renin 125, 153
 Renshaw-Zellen 195
 Reserpin 40, 171
 Retikulärsystem,
 s. Formatio reticularis
 retikulospinale Neurone 192, 195

Retina 70, 71, 76, 77, 91, 92, 96
 Retina-Implantat 254
 retinale Ganglienzellen 91, 92, 97
 retinale Karten 54, 70, 112
 Retinitis pigmentosa 254
 retinotopie Projektionen 54, 70, 71
 retinotopie Zuordnungen 54, 70, 71
 retrograde Amnesie 219, 221, 239
 Revierverteidigung 135
 rezeptives Feld 91, 92, 98
 Rezeptoren
 –, AMPA/K 215
 –, Benzodiazepin 40, 169
 –, CB₁ 162
 –, CB₂ 163
 –, D₁ 96, 160, 201
 –, D₂ 40, 96, 160, 167, 201
 –, GABA 40, 169
 –, G-Protein gekoppelt 136, 164, 278, 279, 280
 –, Kainat 215
 –, nikotinische 163
 –, NMDA 169, 215, 216, 236
 –, Opiat 163, 164
 –, Y₂ 93
 –, Y₅ 123
 Rezeptor-gesteuerter Ionenkanal 278, 279
 Rhinaler Cortex 220
 Rhombencephalon 47, 48
 rhythmische Bewegungen 189–197, 200
 Rhythmus-Gene 175
 Richtungsinvarianz 90
 Riechschleimhaut 57, 136
 Rigor 201, 204
 Rinderwahnsinn 63
 Risperidon 167
 robo-Gen 52
 Roboter 25, 245, 254, 256, 257, 259
 Rohypnol 169
 Rolltreppen-Phänomen 111
 Routinen, motorische 199
 Rückenmark 47, 192, 195, 197, 198, 225
 –, Fraktur 55, 202, 204
 –, Lernen 202
 –, Neuorganisation 202
 –, Reflexe 187, 195, 197, 202–204
 –, Regeneration 55, 56
 –, Schreiten 203, 204
 –, Verkabelung 51
 Rücktransporter für Neurotransmitter 40, 160, 170
 Rufkategorien 137
 Rufmusterstrukturen 138
 Ruhepotential 277
 Ruhetremor 201, 204

S

Sakkaden 100
 Sarkoplasmatisches Retikulum 282, 283

Sättigung 24, 95, 119, 120, 153
 Sättigungszentrum 120
 Säuglingspflegeverhalten 133, 134
 Sauropsiden 66
 Schädelhirnverletzungen 113
 Schaffer-kollaterale 44, 215, 216
 Scheinbewegungen 109, 166
 Scheinkonturen 102
 Scheitellappen 107
 Schema 86
 Schichtarbeiter 175–177
 Schielen 75
 Schizophrenie 40, 131, 149, 165–167, 181
 –, Antischizophrenika 166, 167
 –, Definitionen und Syndrome 165
 –, Dopamin-Hypothese 166
 –, Lateralisation 166
 –, präfrontaler Cortex 167
 –, Selbst-/Fremd-Unterscheidung 166
 –, Sinnestäuschungen, Halluzinationen 166
 –, Überbewertungen 166, 167
 –, Wahrnehmung und Zuordnung 166, 167
 Schlaf 177–180
 Schlafdeprivation 179
 Schlaflosigkeit 160, 166, 177, 179
 Schlafmittelsucht 179
 Schlafphasen 177, 178
 Schlafstrategien 180, 181
 Schlaftablette 72, 179
 Schläfenlappen 107, 224, 228
 Schlaganfall 19, 60, 149
 Schlüsselerebnis 213
 Schlüsselreiz 84–93
 Schlüsselreizmuster 86
 Schmerz
 –, Ausschaltung 113, 264
 –, Empfindlichkeit 177
 –, Information 113, 163
 –, Leitung 113
 –, Schwelle 113, 172
 Schreckreflexe 168
 Schreiben 228–234
 Schreirufe 137–139
 Schreitgenerator 194, 195
 Schreitmustergeneratoren 203
 Schreitprogramme 19, 202, 203
 Schreittraining 202, 203
 Schrittrhythmus 189, 194
 Schüttellähmung,
 s. Parkinsonsche Krankheit
 Schutzimpfung, s. Immunsystem, Immunisierung
 Schutzmarke, immunologische 135
 Schutzreaktion 210
 Schutzreflexe 197, 204
 Schwann-Zellen 50, 277
 Schwarzer Kern, s. Nucleus niger
 Schwellwerte 119, 137, 248, 249
 Schwimmbewegungen 190–194
 Schwimmgenerator 191–194

- Scotophobin 222
 Scrambler 69
 Scrapie 63
 Sedativa 169
 Seele 16, 267, 271
 segregated processing streams 109
 Sehhilfe 255
 Sehnerv, s. Nervus opticus
 Sehrinde, s. visueller Cortex
 Sehsystem, s. visuelles System
 Sekundenschlaf 174
 Selbst
 – Bewußtsein 235, 237, 272
 – Verständnis 16, 263, 265, 272
 – Wertgefühl 170, 237, 238
 selbst/fremd 135, 146, 153, 166
 selbst-induzierte Bewegungen 77, 93, 108
 Selektion 39–43
 Selektionsdruck 39
 selektive Eliminierung von
 Verknüpfungen 59, 253, 259
 selektiver Zelltod 59, 253
 semantisches Gedächtnis 223–225, 227, 239
 Semaphorine 51, 52
 Senilität 56, 58
 Sensibilisierung, s. Sensitisierung
 sensible Phasen 74, 76, 78, 85, 125, 126, 133
 Sensitisierung 113, 202, 209–212, 239
 sensomotorische Codes 89, 94, 114, 237, 273
 sensorische Kontrolle 191
 sensorische Substitution 21, 111–114, 197, 254, 255
 sensorische Systeme 83, 71–77
 sensorische Tests 228
 Septum 45, 66, 96
 Sequenzierung, Sprache 232, 233
 serielle Informationsverarbeitung 278
 Serotonin 24, 40, 72, 121, 123, 137, 158, 161, 166, 169, 170, 172, 173, 176, 181, 191, 192, 196, 210, 220, 223
 Serotonin-Rücktransporter 40, 170
 Sertoli-Zellen 125, 126
 Sexualdimorphismus 132, 133
 Sexualhormone 22, 95, 125, 153
 Sexualität 125, 153
 –, Androgene 126
 –, Endorphine 127
 –, Gendefekte und Sexualität 127
 –, genomische Prägung 129
 –, Geschlechtschromosomen 125
 –, Homosexualität 131
 –, Körpergeruch und sexuelle Anziehung 135
 –, männliche Differenzierung 125
 –, Maskulinisierung, Femininisierung 126, 128
 –, Nebennierenrinden-Hyperplasie 128
 –, Opiate 127
 –, Östradiol 126, 128
 –, Östrogene 127
 –, Paarungsverhalten 130
 –, Partnerwahl 134
 –, Pflegeverhalten 133
 –, Prinzip der Sparsamkeit 129
 –, Pubertät 123, 126, 127
 –, Sexualdimorphismus 130, 132, 133
 –, sexuell dimorpher Nucleus 126, 130–132, 153
 –, sexuelle Festlegung 125, 126
 –, sexuelle Orientierung 128, 131, 153
 –, suprachiasmatischer Nucleus 132
 –, Testosteron-Prägung 125, 126, 128
 –, Transsexualität 131
 –, weibliche Differenzierung 127
 Sexualmotivation 22, 125, 127, 130
 Sexualpheromon 134
 Sexualverhalten 129–131, 133
 sexuelle Hyperaktivität 131
 Sich-Vorstellen, mental 110, 114, 153, 235, 236
 –, Gesichter 32, 111
 –, Körperbewegungen 32, 200, 204
 –, Szenen 32, 111
 Sieger-Typen, s. Streßtypen
 Signale 83–86, 89, 90
 Signaltransduktion, Neuron 210, 211, 215, 218, 278
 Signalverarbeitung 114
 s. auch Wahrnehmung
 –, Aufmerksamkeit 94
 –, Auslösemechanismen 84, 88, 95
 –, Auslösesysteme 94
 –, Bewegungswahrnehmung 87, 90, 93
 –, Erdkröte 89
 –, Gestaltbegriff 86, 88, 90
 –, Invarianz 86, 90
 –, Kommando auslösende Systeme 88, 95
 –, Kommandoneuron-Konzept 88
 –, Konvention 85
 –, Lerneinflüsse 84, 85, 94
 –, Merkmalsbeziehungs-Algorithmus 91
 –, Merkmalsbindung 93, 96
 –, Merkmalsfilter 92, 93, 96
 –, Motivation, Kontext 85, 95
 –, neuronale Korrelate 92, 95, 96
 –, Objekt/Hintergrund 87
 –, Objekt-Kategorien 84, 86
 –, Parallelverarbeitung 91, 104
 –, Schlüsselreize 84–85, 86, 88
 –, Starthilfe 93
 –, Stimulus-Verhaltensantworten 83, 90
 –, Verhaltensanalyse mit Attrappen 84, 89, 90
 –, Verhaltenssequenzen 89
 –, Verhaltensstrategien 96
 –, Zeichensysteme 85, 86
 Simple Zellen 103
 Sinnesmodalitäten 83
 Sinnestäuschung 166
 Skelettmuskel 188
 Skinner-Box 30, 213
 Skotom 107
 SKR6-Gen 162
 SLC6A4-Gen 170
 Slow-Wave-Schlaf 178, 179
 Software 189, 196, 226, 239, 245
 Sollwertkonzept 121
 somatosensorisch 71, 72, 111, 113
 somatotopische Projektionen 71, 72
 Somatotropes Hormon 146, 150
 soziale Bindung 142
 soziale Interaktion 134
 soziale Phobien 168
 sozialer Streß 22, 57, 140, 142–145
 Sozialstruktur 143–145
 Sozialverhalten 104
 Soziologie 258, 268
 Sparsamkeit 129
 Spastik 202, 203
 Speicherung 114, 198, 199, 204, 218, 222, 224
 Spiegeltest 237
 spinale Motorik 188, 192, 193, 197
 Spinalganglion 188
 Splenium 235
 Split-Brain-Operation 31, 229, 239
 Sprach- und Redegewandtheit 228, 229, 234
 Sprache
 –, Areale 111, 112, 114, 166, 228–234, 239
 –, Druck 232
 –, Entwicklungsstörungen 232
 –, Erwerbsprogramm 86, 239
 –, Motorik 229–232
 –, Perzeption 232
 –, Planung 231
 –, Programme 230–232
 –, Sequenzen 232, 233
 –, Training 232
 –, Verlust 234
 –, Verständnis 230, 232
 –, Zentren 230
 Sprechen 230
 Stabweisung 188, 189, 194
 stabilisierende Selektion 43
 Stabilisierung, Gedächtnis 220
 Stammbaum der Wirbeltiergehirne 42
 Stammesgeschichte, s. Evolution, Phylogenese
 Stammzellen, Immunsystem 146
 Starten 89, 93, 114
 Startersystem 93, 96, 191, 192, 198
 Stellreflex 187, 188, 202, 204
 Steroidhormone 128–130

- Stickoxid 60, 215, 116, 278, 280
 Stimmapparat 139, 233
 Stimmbruch 132
 Stimmungen 24, 157, **181**
 Stirnlappen 107
 stomatogastrisches Ganglion 195, 196
 Stoppuhrfunktion 199
 Stottern 131
 Streckrezeptor 192, 195
 Streicheleinheiten 134, 145
 Streß 22, 44, 57, 122, 132, 134, 140–145, 150–**153**
 –, Abbau 142, 145, **153**
 –, Blutzuckerspiegel 140
 –, Cortisol 140, 141, 143
 –, Dauerstreß 141
 –, Dominanzbeziehungen 143
 –, Endorphine 144, 145
 –, Glucocorticoide 140
 –, Hippocampus-Neurone 44, 57, 141
 –, Noradrenalin 140
 –, Populationsdichte 142
 –, Rangordnung 144
 –, Sieger-Typen 143
 –, soziale Bindung 142
 –, sozialer Streß 140
 –, Stressoren 140
 –, Streß und Immunsystem 150
 –, Streßachsen 140, 143, 145
 –, Testosteron 141, 143
 –, Verlierer-Typen 144
 Streß und Körperabwehr 150–152
 Streß und Lernen 220
 Streßhormone 220
 Stressoren 140, 146, 151
 Streßtoleranz **78, 153**
 Streßtypen 141–145, **153**
 –, aktiver Verlierer-Typ 143, 144
 –, passiver Verlierer-Typ 143, 144
 –, Sieger-Typ 143, 144
 –, A-Typ 144
 –, B-Typ 144
 –, K-Typ 144
 Striatum 45, 48, 66, 91–94, 96, 131, 199–202
 Struktur und Funktion 29, 37, 41, 49, 54, 68, 70, 100, 101, 212
 strukturierte Angst 170
 Stützmotorik 187, 197, 202, **204**
 Subiculum 215
 Substantia nigra 121, 158, 199, 202, 225, 226
 Substanz P 113
 Suchbild 110, 201
 Sucht 23, 123, 124, 157, 165, **181**
 Sulcus
 – frontalis 41
 – praefrontalis 41
 suprachiasmatischer Nucleus, s. Nucleus suprachiasmaticus
 supraspinale Systeme 197
 Suppressor-T-Zellen 146, 148, 150
 Symbole 86, 237, 273
 Sympathicus-Nebennierenmark-System 140, 144
 sympathisches Nervensystem 140
 Synapse 46, 53, 210, 278, 279
 Synapsenvergrößerung 53, 54, 211
 Synapsenwichtung 189, 196, 249, 254
 synaptic tagging 116, 215
 synaptische Plastizität 53, 54, 210–212, 219, 222
 Synaptophysin 279
 Synchronisation, zirkadiane 175
 synchronisiertes EEG 26, 27, 178

T
 tachistoskopischer Sehtest 228
 Tagesperiodik 175, 176
 tau-Gen 175–176
 taube Menschen 112
 Tectum opticum 42, 45, 54, 91, 94–96
 Tectumneurone 92, 93
 Tegmentum 45
 Telencephalon 42, 45, 47, 66, 68, 71, 73, **78, 93, 94, 133**
 Temperaturrehythmus 176
 temporaler Cortex 107, 109, 220, 223
 Temporallappen 107, 109
 Testosteron 126, 128
 –, Behandlung 129
 –, Einfluß 22, 23, 130, 137, 235
 –, Prägung 125, 132, 133, 235
 –, Spiegel 57, 58, 123, 127, 132, 134, 137, 140–145, 171
 tetanische
 –, Depression 211
 –, Langzeitdepression 211, 217
 –, Langzeitpotenzierung 211, 215
 –, Potenzierung 211
 Tetrahydrocannabinol 161
 thalamo-corticale Erregungskreise 220
 thalamo-corticale Verbindungen 70, 72, 220
 Thalamus 26, 27, 67, 70, 177, 197–199, 201, 220, 225
 Thalamus-Präectum 45, 91
 Thetawellen 27, 44, 178
 Thrombusbildung 59
 Thymus 146
 Tiefschlaf 26, 170, 177–**181**, 236
 tim-Gen 175
 T-Lymphozyten 146
 tonotope Projektion 72
 top-down Verarbeitung 110, 224
 topographische Zuordnungen 70, 71
 Training, Netzwerk 253
 Tranquilizer 23, 40, 168, 169, **181**
 transkraniale Magnetfeldstimulation 25, 112
 Transkriptionsfaktoren 211
 Transportprotein 40, 160, 170
 Transsexualität 22, 131
 Transversaltubuläres System 282, 283
 Transzendenz 16
 traumatische Ereignisse 219
 Träumen 26, 177–179
 Traumschlaf 177–**181**, 236
 Tremor 201, **204**
 Trigeminskern 95, 217
 Trisomie-21 61
 Tritocerebrum 47
Tritonia 190, 191
 Trizyklische Antidepressiva 40, 170
 Tropomyosin 283
 Troponin 283
 Tryptophan 172, 174
 Tubulin 280
 Tumorwachstum 59, 60, 150
 Tupaja 142–144
 Turner-Syndrom 128
 Tyramin 170
 Tyrosin 172

U
 Überbewertung 167
 Übergewicht 123, 124
 Überlebensfaktoren 39
 Überlebenskampf 39, 254
 Überlebensstrategie 257
 Überlegenheitsgefühl 143, 238
 Ubiquitin-Hydrolase 211
 Uhrzellen 175, 176
 ultrakurzes Gedächtnis 218, **239**
 Ultraschall-Detektion 73
 Umorganisation 111, 113, 202, **204**
 Umprogrammierungen 113, 202
 Umwelteinflüsse 74, 83, 212
 unc-6-Gen 52
 UND-Logik 249
 unharmonische Paare 142, 151
 unterbrochenes Gleichgewicht 43
 Unterlegenheit 144
 Urämie 141
 Urocortin 122
 Ursache-Wirkungsbeziehung 83, 213
 Urschrei 136, 139

V
 V1 bis V5, s. Areale
 Valium 40, 169
 Vasopressin 124, 132
 Vegetativer Status, persistierender 61
 Vegetatives Nervensystem 146
 Veitstanz 202, **204**
 ventraler Thalamus 225
 ventrales Tegmentum 158
 Ventralhaube 158
 Ventrikelzuse 68
 ventromedialer Hypothalamus 120, 121
 Verarbeitungskapazität 113

- Verdrängen 212
 Verhaltens
 – Biologie 25
 – Forschung 31
 – Hierarchien 95
 – Motivationen 119, 153
 – Muster 95
 – Ökologie 30
 – Physiologie 31
 – Reaktionen 83, 88, 94, 114
 – Sequenzen 89
 – Strategien 45, 96, 97, 109, 258, 259
 Verletzlichkeit 167
 Verlierer-Typen, s. Streßtypen
 Vermeidungsaufgabe 222
 Verstärkung
 – negative 214
 – positive 214
 Versuch und Irrtum 64, 225
 Verwandtschaftsbeziehungen 39
 Vesikel 278
 Vesikel-Transport 281
 Vibrissensensorik 72
 virtuelles Skalpell 30
 vis vitalis 269
 visuelle Deprivation 36, 37, 74, 75
 visueller Cortex 37, 74–76, 99–113
 visueller Hemineglekt 108
 visuelles System 20, 89–112
 visuomotorische Interaktionen 77
 Vitalisten 269
 Vitamin B1 221
 Vitamine A, C, E 62, 180
 vokale Aggression 136–140
 Vokalisation 132, 133, 136–140
 Vomeronasalorgan 134
 Vorderhirn 47, 48
- W**
 Wach/Schlaf-Rhythmus 100, 174, 176
 Wachsamkeit 119, 163
 Wachstumsfaktoren,
 s. Nervenwachstumsfaktoren
 Wachstumshormone 59, 146, 150
 Wachstumskegel 51
 Wada-Test 234
 Wahnvorstellungen 161, 166
 Wahrheit 265
 Wahrnehmung 110, 114, 235, 236, 271
 s. auch Signalverarbeitung
 –, Augendominanz-Kolumnen 74, 100, 101
 –, Beute-selektive Neurone 93, 94
 –, Bewegungs-selektive Neurone 93, –, Bewegungswahrnehmung 103, 108, 109
 –, bewußte visuelle Wahrnehmung 110
 –, Blind-Sight 108
 –, Blobs 102
 –, Corpus geniculatum laterale 100
 –, duales Sehsystem 104, 109
 –, Farbkontrast-Ganglienzellen 99
 –, frühe Erfahrung 74
 –, Gesichts-selektive Neurone 104, 105
 –, Hermannsche Gittertäuschung 97
 –, Hirnläsionen 93, 94, 107
 –, integrierte Analysesysteme 96, 103, 104
 –, Kanten-Detektion 36, 37, 102
 –, laterale Inhibition 98
 –, On- und Off-Zentrum-Neurone 97
 –, optische Täuschung 97
 –, Orientierungs-Kolumnen 36, 37, 100
 –, Phantomschmerzen 113
 –, Re-Modelling 112
 –, rezeptive Felder 92, 98
 –, Scheinkonturen 102
 –, sensorische Substitution 111
 –, Suchbild 110
 –, visueller Cortex 99, 100, 104
 –, Wahrnehmung und Einbildung 110
 –, «Was»-System 103
 –, «Wo/Wie»-System 106
 Wahrnehmungsstörungen 166
 Wahrnehmungstäuschungen 110
 Was-System 103–106, 109, 110, 114
 Waschwang 220
 Wasserfall-Phänomen 110
 Weckamine 161
 Wecksystem 177, 236
 Wegweiser-moleküle 51
 weibliche Differenzierung 127
 weibliches Verhalten 127
 Weiße Substanz 55, 56
 Weltbild 265, 267
 Weltdeutung 263, 274
 wenn/dann Regeln 246
 Werkzeuggebrauch 64, 234
 Werner-Syndrom 58
 Wernicke-Aphasie 232
 Wernicke-Region 230–232
 Widerstandsreflex 189
 Wiederholungsfunktion,
 Gedächtnis 219
 Willensfreiheit 271
 Wimperbewegung 190
 Winterdepression 24, 173, 181
 Winterschläfer 61
 Wirklichkeit 265, 266, 268
 Wirkungsgefüge 119
 Wissen 209, 236
 Wo/Wie-System 104, 106, 109, 110, 114
 Wohlbehagen 159
 Wolfcher Gang 125, 126
 Workaholic 23, 165
- X**
 XOR 250, 252
 XY-Chromosomen-Frauen 128, 235
- Y**
 Y₂-Rezeptor 93
 Y₅-Rezeptor 123
- Z**
 Zeichencharakter 85, 114
 Zeichensysteme 85, 86, 112, 273
 Zeitgeber 174
 Zeitschaltung 191
 Zeitverschiebung 175, 177
 Zell
 – Adhäsionsmoleküle 51, 55, 211, 222, 239, 280, 281
 – Bewegungen 281
 – Kulturen 25, 253
 – Tod 19, 56, 59
 – Tötungsprogramme 20, 59, 71, 78, 148
 zelluläre Immunantwort 148
 Zentrale Blindheit 107
 Zentraler Mustergenerator 190, 191, 204
 Zentrales Höhlengrau 131, 138, 139, 157
 Zentralnervensystem 46, 47
 Zirbeldrüse 24, 174, 176, 181
 zirkadianer Rhythmus 24, 132, 174–180
 Zugvögel 180, 227
 Zuordnungsfähigkeit 167
 Zuordnungsgeschwindigkeit 253
 Zweigmimese 188, 189
 Zwergwuchs 150
 Zwischenablage, Gedächtnis 219
 Zwischenhirn 47
 zyklische Entladungsmuster 191
 Zytokine 56, 149, 151, 170
 zytotoxische T-Zellen 148

